ÖSTERREICHISCHE AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN
MATHEMATISCH-NATURWISSENSCHAFTLICHE KLASSE
UND
VEREIN ÖSTERREICHISCHER CHEMIKER

UNIVERSITY OF HAWAII
LIBRARY
APR 4 57

MONATSHEFTE FÜR CHEMIE

UND VERWANDTE TEILE ANDERER WISSENSCHAFTEN

HERAUSGEGEBEN VON
G. F. HÜTTIG O. KRATKY F. WESSELY

SCHRIFTLEITUNG
F. GALINOVSKY

88. BAND, 1. HEFT
MIT 39 TEXTABBILDUNGEN
(AUSGEGEBEN AM 15. FEBRUAR 1957)

WIEN
SPRINGER-VERLAG
1957

Mh. Chem.

Monatshefte für Chemie

1. Die Monatshefte für Chemie werden ab Band 85 (1954) gemeinsam von der Math.-Naturw. Klasse der Österr. Akademie der Wissenschaften und dem Verein Österr. Chemiker herausgegeben. Vom gleichen Zeitpunkt an wird die Ausgabe der Abt. II b der Sitz.-Ber. d. Math.-Naturw. Kl. d. Öst. Akad. d. Wiss. eingestellt, so daß die bisherige Doppelzitierung entfällt.

2. Mitglieder des Vereins Österr. Chemiker haben das Recht zu verbilligtem Bezug der Mh. Chem. Näheres ist beim Sekretariat des VÖCH, Wien I, Eschenbachgasse 9, zu erfragen.

3. Die Zeitschrift erscheint in einzelnen Heften, am 15. II., 15. IV., 15. VI., 15. VIII., 15. X. und 15. XII.; die während eines Jahres erschienenen Hefte bilden einen Band. Der Preis eines Heftes richtet sich nach Umfang und Herstellungskosten.

4. Als Beiträge kommen nur Originalarbeiten bis zu höchstens 20 Druckseiten in Betracht. Jeder Arbeit soll eine kurze Inhaltsangabe (bis zu 15 Zeilen) vorangestellt sein. Das Institut, aus dem die Arbeit stammt, oder die Adresse des Verfassers muß genannt sein. Polemische Arbeiten werden nur aufgenommen, insoweit sie tatsächliche Richtigstellungen enthalten.

5. Der Text soll so kurz als nur möglich gefaßt sein; Abbildungen, Tabellen sind auf das Äußerste zu beschränken, chemische und mathematische Formeln sind möglichst raum- und zeilensparend zu gestalten. Den Titel bitten wir von vorneherein in der in den Mh. üblichen Form zu schreiben. Zitate nach dem Muster: Mh. Chem. **80**, 233 (1949). Zweckmäßige Verwendung von Kleindruck, besonders für experimentelle Teile, und gute Textierung von Abbildungen und Tabellen helfen Raum sparen.

6. Alle Manuskripte sind an den Schriftleiter Prof. Dr. *F. Galinovsky*, Wien IX, Währinger Straße 38 (A 11-5-14 und A 11-5-15) zu senden, der den Tag des Posteinganges bestätigt; dagegen sind alle geschäftlichen Mitteilungen an den Springer-Verlag, Wien I, Mölkerbastei 5, Tel. U 26-5-60 Serie, Telegrammadresse: Springerbuch Wien, zu richten.

Die Herausgeber prüfen die Manuskripte und entscheiden über die Aufnahme. Die Drucklegung erfolgt in der Reihenfolge des Einlaufs, insoweit die Korrekturen pünktlich erledigt werden (s. Ziff. 9).

7. Kurze Mitteilungen (bis zu 4 Druckseiten), die als solche zu bezeichnen sind, werden, sofern ihr Inhalt ein besonders rasches Erscheinen rechtfertigt, außerhalb der normalen Reihenfolge in das jeweils nächste Heft aufgenommen. Für Prüfung und Aufnahme gilt sonst Ziff. 6.

8. Grundsätzlich werden nur Arbeiten aufgenommen, die nirgends vorher, weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind; der Autor verpflichtet sich, eine in den Mh. Chem. gedruckte Arbeit auch nachträglich nicht anderswo zu veröffentlichen. Mit der Annahme des Manuskriptes geht das ausschließliche Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder an den Verlag über. Es ist ferner nur mit ausdrücklicher Genehmigung des Verlages gestattet, photographische Vervielfältigungen, Mikrofilme u. ä. von Heften der Zeitschrift, einzelnen Beiträgen oder von Teilen daraus, z. B. Abbildungen oder Tabellen, herzustellen.

9. Die Verfasser erhalten die Umzeichnungen der Abbildungen und eine Fahnenkorrektur. Die Umzeichnungen sind beschleunigt zu korrigieren; die Fahnenkorrektur ist mit den eingeklebten Ätzabzügen der Abbildungen und dem Manuskript an den Verlag zurückzusenden. Unpünktlichkeit einzelner Autoren in der Erledigung von Korrekturen darf die regelmäßige Ausgabe der Hefte nicht stören: verspätet einlaufende Korrekturen können daher die Einreihung der Arbeit in das nächste Heft zur Folge haben. Korrekturen, die von nachträglichen Änderungen des Manuskripttextes herrühren und 10% der Satzkosten überschreiten, werden dem Autor in Rechnung gestellt. Revisionen werden grundsätzlich nicht geliefert.

10. Die Verfasser erhalten 75 Sonderdrucke unentgeltlich. Bis zur Gesamtzahl von 125 werden Sonderdrucke nur dann geliefert, wenn sie beim Verlag bei der Rücksendung der Fahnen bestellt wurden; die Kosten hiefür sind dort im eigenen Interesse vorher zu erfragen.

11. Zur raschen Veröffentlichung ihrer Arbeiten können die Autoren durch möglichst knappe Fassung der Texte selbst am wirkungsvollsten beitragen.

Die Herausgeber und die Schriftleitung behalten sich ausschließlich das Recht vor, die von ihnen für nötig erachteten Kürzungen und Änderungen in den Texten vorzunehmen, sowie gegebenenfalls die Zusammenfassung mehrerer kürzerer Mitteilungen verwandten Inhalts zur Ersparung von Raum vorzuschlagen.

Herausgeber, Schriftleitung und Verlag

Inhaltsverzeichnis

88. Band / 1. Heft

Seite

Professor Ebert † 3

Physikalische, anorganische und analytische Chemie

Bayzer, H. Über die Abhängigkeit der UV-Absorptionsspektren einiger Pyridinderivate von der Wasserstoffionenkonzentration 72

Fortsetzung auf der III. Umschlagseite

Photo Fayer

L. Ebert.

Professor Ebert †

Am 2. November 1956 starb o. Univ.-Prof. Dr. *Ludwig Ebert*, wirkliches Mitglied der Österreichischen Akademie der Wissenschaften, korrespondierendes Mitglied der Akademien New York und Bologna.

Dem Wirken *Eberts* können wir nur gerecht werden, wenn wir neben den wissenschaftlichen und literarischen Leistungen den Förderer und Organisator nicht vergessen, der kraft eines ungewöhnlichen, umfassenden Wissens freigiebig anregend und ordnend in die wissenschaftliche Produktion seines Kreises eingreift und darüber hinaus in nimmermüder Lebendigkeit auch die äußeren Voraussetzungen für die Entfaltung der ihm anvertrauten Menschen schafft.

Seine Dissertation (1923): Das Studium der elektrolytischen Dissoziation von Pikrinsäure mittels der Lichtabsorption, stellt den Beginn einer wertvollen Reihe von Untersuchungen über die Elektrolyte dar. Erwähnt seien davon die Arbeiten über die Berechnung der Aktivitätskoeffizienten, die Ermittlung der Dissoziationskonstanten zweibasischer Carbonsäuren, die Stärke der Jodwasserstoffsäure und schließlich, aus den letzten Lebensjahren, Studien über die saure und basische Funktion.

Eine überaus fruchtbare Arbeitsrichtung tritt uns in der Habilitationsschrift (1928) entgegen, welche die dielektrische Polarisation behandelt. Von den *Debye*schen Vorstellungen ausgehend, hat *Ebert* dem Verfahren ein weites Anwendungsgebiet erschlossen und ungemein viel zur begrifflichen Klarstellung beigetragen. Nicht zuletzt ist in diesem Zusammenhang eine meisterhafte zusammenfassende Darstellung in den Leipziger Vorträgen zu erwähnen.

Weitere Arbeitsgebiete seien nur kurz angedeutet: das thermodynamische Verhalten der binären Mischungen unpolarer Stoffe, experimentell durch sorgfältige Dampfdruckmessungen unterbaut, die Gewinnung reinster Kohlenwasserstoffe, der Versuch einer Systematik der Isopolykomplexe.

Sehr starkes Interesse wendete *Ebert* in den letzten Jahren dem Problem des Verhaltens der Flüssigkeiten bei den höchsten Drucken zu.

Vieles von den meisterhaften Experimenten *Bridgemans* wird durch diese theoretischen Arbeiten erst ausgeschöpft und für die zukünftige Forschung stellen sie sicherlich eine Fundgrube wertvoller Anregungen dar.

Als Mitherausgeber der Monatshefte für Chemie hat sich Prof. *Ebert* große Verdienste erworben. Diese Zeitschrift hatte besonders in der Zeit seit 1938 einen starken Rückschlag erlitten. Nach Kriegsende wurde schon im November 1945 von dem damaligen Präsidenten der Österreichischen Akademie der Wissenschaften, Prof. *Späth*, ein neuer Verlagsvertrag mit dem Springer-Verlag in Wien unterzeichnet, der den österreichischen Chemikern wieder ein Publikationsorgan verschaffte. Das erste, allerdings sehr schmale Heft des 76. Bandes konnte bereits im März 1946 erscheinen. Der zu frühe Tod Prof. *Späths* beschränkte zunächst das Herausgeberkollegium auf *L. Ebert* und *F. Wessely*, dem im Jahre 1950 *G. F. Hüttig* beitrat. Die weitere erfolgreiche Entwicklung der Zeitschrift ist der beste Beweis für die vor allem von *Ebert* bei allen Gelegenheiten verfochtene Notwendigkeit einer repräsentativen österreichischen chemischen Zeitschrift und sie legt auch Zeugnis ab für die großen, aber auch erfolgreichen Bemühungen, die er auch diesem Unternehmen widmete. Prof. Ebert ist es auch zu danken, daß im Jahre 1954 ein neuer Vertrag mit dem gleichen Verlag abgeschlossen werden konnte, der auch den Verein Österreichischer Chemiker zum Vertragspartner machte und der die Voraussetzungen für eine noch erfolgreichere Entwicklung der Monatshefte schuf.

Die Österreichische Akademie der Wissenschaften und der Verein Österreichischer Chemiker trauern um einen verdienstvollen Forscher, ausgezeichneten Organisator und gütigen Menschen.

Zur Kenntnis der Harnstoff-Formaldehyd-Kondensation*

XVI. Mitteilung: Über die Reaktion von Urethan mit Formaldehyd

Von

G. Zigeuner und W. Hoselmann

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Graz

(Eingegangen am 3. November 1956)

Bei Umsetzung von Urethan und Formaldehyd im alkalischen Medium entsteht bei längerer Kondensation ein Dimethylenäther. Bei Einwirkung von überschüssigem Formaldehyd auf Urethan und seine im alkalischen Medium entstehenden Umsetzungsprodukte sowie nachfolgender Behandlung mit Alkoholen und Säuren entstehen gemischte Acetale.

Anläßlich seiner umfassenden Untersuchungen über die Reaktion von Säureamiden, substituierten Harnstoffen und Harnstoff mit Formaldehyd hat *Einhorn*[1] auch die Umsetzung von Urethan mit Formaldehyd im alkalischen Medium studiert und hier bei kürzerer Reaktionsdauer das Methylolurethan I isoliert. Bei längerer Kondensation erhielt *Einhorn*[1] eine Verbindung, der er die Konstitution eines Methylol-methylen-diurethans II zuschrieb. Nachdem jedoch, wie *G. Zigeuner* und Mitarbeiter[2–6] zeigten, Säureamide und Harnstoffe bei Anwesenheit von Alkali mit Formaldehyd zu Dimethylenäther-Verbindungen reagieren, schien die Annahme *Einhorns*[1] wenig wahrscheinlich.

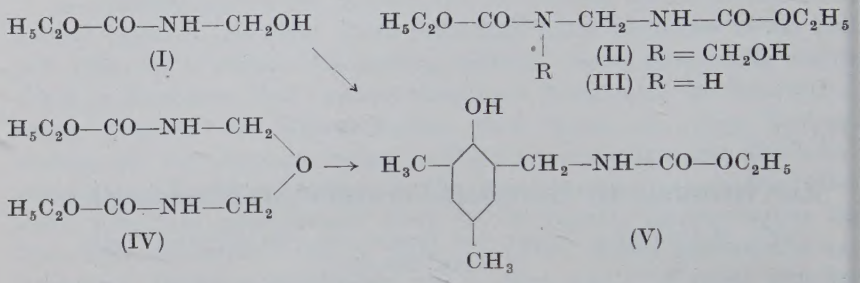
Aus diesem Grunde haben wir das chemische Verhalten der Umsetzungsprodukte von Urethan und Formaldehyd einer näheren Untersuchung unterzogen.

Setzt man Methylolurethan I sowie das *Einhorn*sche Methylol-methylen-diurethan II mit einem Überschuß von 2,4-Dimethylphenol in alkohol. Salzsäure um, so bildet sich das N-2-Hydroxy-3,5-dimethyl

* Herrn Prof. Dr. *H. Lieb* zum 70. Geburtstag gewidmet.

[1] *A. Einhorn*, Ann. Chem. **361**, 130 (1908).

benzylurethan V. Das Auftreten des N,N-Bis-(2-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)-urethans (XII) war nicht zu beobachten. Schon dieser Befund spricht gegen eine Methylolmethylen-Struktur II und für eine Dimethylen-



äther-Struktur IV[2–5] des *Einhorn*schen Kondensates. Zum weiteren Beweis der Dimethylenäther-Struktur IV haben wir das *Einhorn*sche Kondensat, das Methylolurethan I sowie das Methylendiurethan III der Einwirkung von Methanol und wenig HCl unterworfen, wobei in den beiden ersten Fällen Umsetzung zum Methylol-urethan-methyläther VI eintrat, während das Methylendiurethan III unverändert zurückgewonnen wurde.

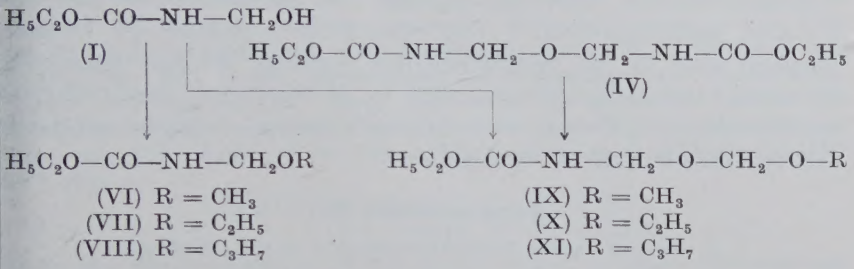
Bei Umsetzung von IV mit Formaldehyd im alkalischen Medium und darauffolgender Behandlung mit Methanol-Salzsäure wurde die —CH_2—O—CH_2-Brücke von IV unter Bildung des Formaldehyd-methylmethylolurethan-acetals IX abgebaut, während die Methylenbrücke des Methylendiurethans III unter gleichen Bedingungen nicht angegriffen wurde. Diese Experimente beweisen nach den Ergebnissen von *G. Zigeuner* und Mitarbeitern[2–6] die Dimethylenäther-Struktur IV der *Einhorn*schen Verbindung.

Über die Acetale IX, X und XI

Wie schon kurz erwähnt, bildet sich bei Behandlung von IV mit einem Überschuß von Formaldehyd im alkalischen Medium und nachfolgender Verätherung mit Methanol-HCl ein gemischtes Acetal IX. Analog verhalten sich Urethan und Methylolurethan I. Werden an Stelle des Methanols Äthanol oder n-Propanol angewendet, so bilden sich die entsprechenden Acetale X und XI. IX, X und XI lassen sich durch Destillation im Hochvakuum reinigen, bei Destillation bei 1 mm tritt teilweise Zersetzung ein. Die Einwirkung von Methanol bzw. Äthanol

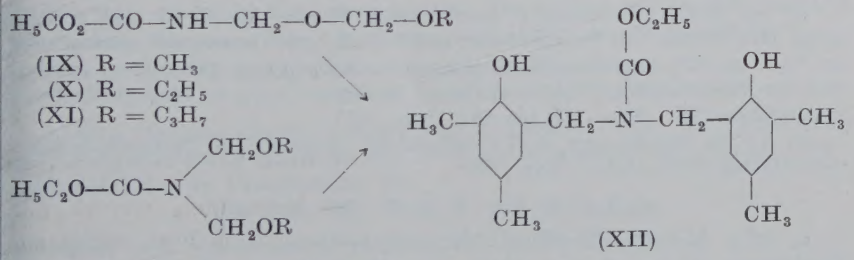
[2] *G. Zigeuner, W. Knierzinger* und *K. Voglar*, Mh. Chem. **82**, 847 (1951).
[3] *G. Zigeuner*, Kunststoffe **41**, 221 (1951).
[4] *G. Zigeuner*, Mh. Chem. **83**, 1099 (1952).
[5] *G. Zigeuner, K. Voglar* und *R. Pitter*, Mh. Chem. **85**, 1196 (1954).
[6] *G. Zigeuner* und *R. Pitter*, Mh. Chem. **86**, 57 (1955).

und wenig Säure auf IX bzw. X führt zur Bildung der Methylol-urethan-äther VI und VII sowie der entsprechenden Formaldehyd-dialkylacetale.



Versuche, das Methylacetal IX durch Äthanol-HCl zum Methylol-urethan-äthyläther VII abzubauen, ergaben ein durch Destillation nicht trennbares Gemisch von viel Äthyläther VII und wenig Methyläther VI. Unter gleichen Bedingungen wird der Methyläther VI kaum angegriffen. Hingegen werden das Äthylacetal X sowie der Äthyläther VII bei Einwirkung von Methanol und HCl in IX, bei Einwirkung von Propanol und wenig HCl in den N-Methylol-urethan-propyläther VIII überführt. Das Methylacetal IX gibt mit Propanol-HCl ein durch Destillation untrennbares Mischprodukt, welches nicht näher untersucht wurde.

Bei Reaktion der Acetale IX, X und XI mit 2,4-Xylenol und HCl entsteht das N,N-Bis-(2-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-urethan XII.



(XIII) R = CH_3, (XIV) R = C_2H_5, (XV) R = C_3H_7

Dieses Ergebnis scheint gegen die lineare Struktur IX, X und XI zu sprechen und auf einen verzweigten Aufbau (XIII, XIV bzw. XV) hinzudeuten; die Ergebnisse der Elementaranalyse schließen jedoch die letztgenannte Möglichkeit aus und sprechen eindeutig für die Strukturen IX, X und XI.

Die Bildung von XII wird über das Monoprodukt V verlaufen, welches in der von *G. Zigeuner* und *H. Berger*[7] gezeigten Weise mit dem

[7] *G. Zigeuner* und *H. Berger*, Mh. Chem. **83**, 1326 (1952). Nach diesen Autoren sowie *G. Zigeuner*, *R. Pitter* und *H. Rauch*, Mh. Chem. **86**, 173

durch die Spaltung der Acetale IX, X und XI frei gewordenen Formaldehyd und weiterem 2,4-Xylenol zu XII reagiert.

Unsere Befunde über die Bildung von gemischten Acetalen aus Urethan, Methylolurethan I und dem Dimethylenäther IV könnten eventuell auch für die Aufklärung der Vorgänge bei der technischen Harnstoff-Formaldehyd-Kondensation (z. B. butylierte Harnstoffharze) von Interesse sein. Ob sich hier ähnliche Vorgänge abspielen, soll durch weitere Versuche geklärt werden.

Experimenteller Teil

1. *Umsetzung des Methylolurethans I mit 2,4-Xylenol*

1 g I wurde mit 5 ccm Alkohol, 0,5 ccm konz. HCl und 8 ccm 2,4-Xylenol 1 Std. bei 40° stehengelassen, anschließend wassergedampft und heiß filtriert. Der getrocknete Rückstand wurde mit Cyclohexan angerieben und daraus umkristallisiert. Ausbeute: 1,07 g N-2-Hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl-urethan (V), Schmp. 73°, Mischschmp. mit nach *H. Nyström*[8] bzw. *G. Zigeuner*[9] dargestellten Präparaten: 73°.

2. *Einwirkung von 2,4-Xylenol auf den Dimethylenäther IV*

1 g IV mit 5 ccm Äthylalkohol, 0,5 ccm konz. HCl und 8 ccm 2,4-Xylenol 1 Std. bei 40°; nach Wasserdampfdestillation wurde der Rückstand aus Cyclohexan umkristallisiert. Ausbeute: 0,98 g V. Schmp. 73°, Mischschmp. wie 1.

3. *Einwirkung von Methanol und HCl auf Methylolurethan I, Dimethylenäther IV und Methylendiurethan III*

a) 5 g Methylolurethan I wurden mit 50 ccm Methanol und 0,5 ccm konz. HCl 15 Min. bei Zimmertemp. geschüttelt, mit Bicarbonat neutralisiert, im Vak. bei 25° eingedunstet, anorganische Salze durch Chloroform entfernt und der Rückstand im Vak. destilliert. Ausbeute: 4,8 g an Methylolurethanmethyläther VI. $Sdp._{11}$ 88 bis 89°, $Sdp._1$ 68°.

b) 5 g IV wurden wie in 3 a behandelt. Ausbeute an Methylolurethanmethyläther (VI): 4,2 g. $Sdp._1$ 68°.

$C_5H_{11}O_3N$. Ber. N 10,53. Gef. N 10,43.

c) 20 g Methylendiurethan III wurden entsprechend 3 a behandelt. Rückstand: 19,8 g, Schmp. 131°. Der Mischschmp. mit dem Ausgangsmaterial zeigte keine Depression.

(1955), kann bei geeigneter Wahl der Bedingungen bei Umsetzung von Harnstoff-Formaldehyd-Kondensaten mit 2,4-Xylenol aus dem Auftreten von Hydroxy-benzyl-carbamiden mit Dihydroxy-dibenzylamin-Struktur (XII, N,N,N′-Tris-(2-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-carbamid, N,N-Bis-(2-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-carbamid) auf das Vorhandensein von verzweigter Struktur (tert. Methylole, tert. Methylenbrücken) im Ausgangskondensat geschlossen werden. Diese Aussage muß insofern eingeschränkt werden, als auch, wie hier gezeigt wurde, Acetale vom Typus IX, X und XI in Dihydroxy-dibenzylamin-Abkömmlinge überführt werden.

[8] *H. Nyström*, Chem. Zbl. **1942 II**, 2901.

[9] *G. Zigeuner*, Mh. Chem. **82**, 494 (1951).

4. *Einwirkung von Formaldehyd und Alkali auf Urethan, Dimethylenäther IV und Methylendiurethan III*

a) 5 g Bariumhydroxyd und 89 g Urethan wurden in 320 ccm 40%igem Formalin gelöst, 10 Min. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt und im Vak. bei 30 bis 35° eingedunstet. Der Rückstand wurde mit 1 l Methanol und 6 ccm konz. HCl 15 Min. geschüttelt, mit Bariumhydroxyd neutralisiert, filtriert und eingedunstet. Durch Behandeln mit Chloroform wurden die anorganischen Salze entfernt. Gereinigt wurde durch Hochvak.-Destillation. Sdp. $< 10^{-3}$ 52°. Ausbeute an Formaldehyd-methyl-methylol-urethan-acetal IX: 54 g.

$C_6H_{13}O_4N$. Ber. C 44,16, H 8,03, N 8,59.
Gef. C 44,48, H 8,28, N 8,72.

b) 40 g Dimethylenäther IV wurden in 120 ccm 40%igem Formalin und 3 g Bariumhydroxyd gelöst und 10 Min. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Eindunsten wurde der Rückstand 15 Min. mit 500 ccm Methanol und 3 ccm konz. HCl geschüttelt. Der Ansatz wurde weiter wie in 4 a behandelt. Sdp. $< 10^{-3}$ 52°. Ausbeute an Acetal IX: 28 g.

$C_6H_{13}O_4N$. Ber. C 44,16, H 8,03, N 8,59.
Gef. C 44,46, H 7,80, N 8,40.

c) 40 g Methylendiurethan III wurden wie 4 b behandelt. Der zähflüssige Rückstand war im Hochvak. nicht destillierbar.

5. *Darstellung des Äthylacetals X und des n-Propylacetals XI.*

a) 178 g Urethan wurden in 640 ccm Formalin (40%ig) und 10 g Bariumhydroxyd gelöst und 10 Min. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Eindunsten im Vak. wurde der Rückstand 15 Min. mit 2 l Äthanol und 12 ccm konz. HCl bei 30 bis 35° geschüttelt, mit Bariumhydroxyd neutralisiert, filtriert und wieder im Vak. eingedunstet. Die weitere Aufarbeitung erfolgte wie in 4 a. Sdp. $< 10^{-3}$ 64°. Ausbeute (roh): 126 g an Äthylacetal X.

$C_7H_{15}O_4N$. Ber. C 47,44, H 8,53, N 7,91.
Gef. C 47,35, H 8,42, N 7,80.

b) 89 g Urethan wurden entsprechend a behandelt. Bei der Verätherung mit n-Propanol wurde jedoch 25 Min. bei 25 bis 30° geschüttelt. Sdp. $< 10^{-3}$ 66°. Ausbeute: 51 g an Propylacetal XI.

$C_8H_{17}O_4N$. Ber. C 50,75, H 8,76, N 6,99.
Gef. C 50,24, H 8,96, N 7,33.

6. *Spaltung der Acetale IX, X durch Alkohole und HCl*

a) 10 g IX wurden mit 100 ccm Methanol und 2 ccm konz. HCl 15 Min. bei Zimmertemp. geschüttelt (deutlicher Methylalgeruch), mit Bicarbonat neutralisiert, filtriert und im Vak. bei 30° eingedunstet. Der Rückstand wurde im Vak. destilliert. $Sdp._{11}$ 90°, $Sdp._1$ 68°. Ausbeute an VI: 7,2 g.

b) 10 g Acetal IX wurden mit 100 ccm Äthanol und 2 ccm konz. HCl wie a behandelt. Das Ausgangsprodukt wurde unverändert zurückgewonnen.

c) 10 g Acetal IX mit 100 ccm Äthanol, 2 ccm konz. HCl 3 Min. bei 50° geschüttelt. Weiter wie in a. $Sdp._1$ 81 bis 87° (untrennbares Gemisch von VI und VII).

d) 10 g X wurden mit 100 ccm Äthanol und 2 ccm konz. HCl 25 Min. bei 30° behandelt, mit Bicarbonat neutralisiert, filtriert und eingedunstet.

Nach Entfernung der anorganischen Salze mit Chloroform wurde im Vak. destilliert. $Sdp._{11}$ 97°, $Sdp._1$ 78°. Ausbeute an VII: 6,8 g.

$C_6H_{13}O_3N$. Ber. N 9,52. Gef. N 9,82.

7. *Einwirkung von n-Propanol und HCl auf das Acetal X bzw. N-Methylolurethan-äthyläther VII*

a) 10 g X wurden mit 100 ccm n-Propanol und 2 ccm konz. HCl 20 Min. bei 50° geschüttelt (starker Acetalgeruch). Weiterbehandelt wie in 6 a. $Sdp._1$ 88°. Ausbeute an VIII: 8,8 g.

$C_7H_{15}O_3N$. Ber. N 8,69. Gef. N 8,63.

b) 8 g VII wurden mit 80 ccm n-Propanol und 1,6 ccm konz. HCl 3 Min. bei 70° geschüttelt. Weiterbehandelt wie in 6 a. $Sdp._{1,5}$ 89°. Ausbeute an VIII: 7,6 g.

$C_7H_{15}O_3N$. Ber. N 8,69. Gef. N 8,41.

8. *Einwirkung von 2,4-Xylenol auf die Acetale IX, X und XI*

a) 1 g IX wurde in 10 ccm Alkohol, 2,5 ccm konz. HCl und 10 ccm 2,4-Xylenol 2 Stdn. bei 50° stehengelassen. Nach der Wasserdampfdestillation wurde filtriert und der Rückstand in Alkohol aufgenommen. Ausbeute: 1,5 g XII. Prismen aus Alkohol. Schmp. 151°, Mischschmp. mit einem nach *G. Zigeuner* und *H. Berger*[7] hergestellten Produkt 151°.

b) 1 g X wurde wie a behandelt. Ausbeute: 1,2 g XII. Schmp. und Mischschmp. wie a.

c) 1 g XI behandelt wie a. Ausbeute: 1,2 g XII. Schmp. und Mischschmp. wie a.

9. *Einwirkung von 2,4-Xylenol auf die Äther VI und VII*

a) 2 g VI wurden mit 20 ccm Alkohol, 5 ccm konz. HCl und 20 ccm 2,4-Xylenol 2 Stdn. bei 50° stehengelassen. Weiter wie 1. Ausbeute: 2,2 g V. Schmp. 73°, Mischschmp. mit einem nach *G. Zigeuner*[9] dargestellten Präparat 73°.

b) 1 g VII wurde entsprechend 9 a behandelt. Ausbeute an V: 1,6 g. Schmp. und Mischschmp. wie a.

10. *Einwirkung von Methanol-HCl auf X und VII*

a) 10 g X wurden mit 100 ccm Methanol und 2 ccm konz. HCl 3 Min. bei 50° geschüttelt (starker Acetalgeruch). Weiterbehandelt wie VI a. Ausbeute: 7,1 g VI. $Sdp._1$ 68°.

b) 10 g VII wurden wie a behandelt. Ausbeute an VI: 6,5 g. $Sdp._1$ 68°.

Über den hydrolytischen Abbau von Inulin zu niedrigeren Polysacchariden und zur Frage des Glukosegehaltes desselben*

V. Mitteilung: Über Inhaltsstoffe der Zichorie**

Von

K. Holzer, H. Wittmann-Zinke und A. Zinke

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Graz

Mit 2 Abbildungen

(Eingegangen am 5. November 1956)

In einer Kurzmitteilung[1] berichteten wir bereits über Untersuchungsergebnisse, die das Vorhandensein von Glukose als Baustein des Inulinmoleküls wahrscheinlich erscheinen lassen. Außerdem wurde auch ein teilweise abgebautes Inulin erwähnt.

Diese Arbeit ergänzt unsere Kurzmitteilung in theoretischer und experimenteller Hinsicht und bringt außerdem weitere Untersuchungsergebnisse, aus denen ziemlich eindeutig hervorgeht, daß Glukose im Inulin eingebaut ist.

In einer Arbeit über „Die Molekular-Komplexität des Inulins" beschreiben *Drew* und *Haworth*[2] ein durch Einwirkung von Kohlensäure auf eine wäßrige Inulinlösung bzw. von dampfförmigem Äthylchloroform auf Inulinpulver erhaltenes Inulin „Laevulin", das in kaltem Wasser löslich sein soll; sie geben Molekulargewichte zwischen 900 und 1800 an und einen Drehwert von $[\alpha]_D^{21} = -45{,}8°$. Wir haben schon vor Jahren versucht[3], die Versuche mit Kohlendioxyd zu reproduzieren, was uns jedoch nicht gelang. Zufällige Anwesenheit von geringen Salz-

* Herrn Prof. Dr. *A. Pongratz* zum 60. Geburtstag gewidmet.

** Bisherige Mitteilungen: I: Mh. Chem. **84**, 212 (1953); II: **84**, 901 (1953); III: **87**, 592 (1956); IV: **87**, 794 (1956).

[1] *K. Holzer, H. Wittmann* und *A. Zinke*, Mh. Chem. **87**, 592 (1956).

[2] *H. D. K. Drew* und *W. N. Haworth*, J. Chem. Soc. London **1928**, 2690.

[3] *G. Schmerlaib*, Diss. Univ. Graz, **30** (1954).

säuremengen im verwendeten Kohlendioxyd dürften für die Entstehung obigen „Laevulins", das offenbar mit unserem „Abbauinulin" identisch ist, verantwortlich gewesen sein; bei Äthylchloroform wurde dies von den Autoren bestätigt.

Durch sehr vorsichtig geleitete Säurehydrolyse läßt sich Inulin zu Produkten einer polymerhomologen Reihe abbauen. Es zeigte sich, daß mit zunehmender Hydrolysedauer die Wasserlöslichkeit der mit Alkohol ausgefällten „Abbauinuline" zunimmt, der Drehwert stets größere negative Werte (— 39° bis — 43°) annimmt und die Ausbeute rasch absinkt, da die zunehmenden Fruktose-, Disaccharid- und Oligosaccharidmengen in der Mutterlauge verbleiben (siehe Abb. 1). Eine übersichtliche Darstellung dieser Befunde findet sich in Tabelle 1 und 2.

Tabelle 1. Hydrolyseversuch mit Inulin einer nicht näher bekannten Charge, $[\alpha]_D^{20} = -35{,}9°$

Probeentn. nach Min.	Probe ccm	Alkoholzusatz ccm	Fällung nach Alkoholzusatz	Ausbeute	$[\alpha]_D^{20-23}$	Löslichkeit im kalten Wasser
5	5	50	sofort	0,88 g = 98%	— 36,9°	nicht vollst.
10	5	50	„	0,78 g = 87%	— 38,0°	„ „
15	5	50	„	0,83 g = 92%	— 38,7°	„ „
20	5	50	„	0,75 g = 83%	— 38,5°	„ „
25	5	50	„	0,68 g = 76%	— 39,7°	vollständig
30	10	100	„	1,12 g = 62%	— 40,5°	„
35	10	100	„	1,01 g = 55%	— 41,5°	„
40	20	200	leichte Trübung	1,46 g = 40%	— 42,6°	„
45	25	250	nach längerer Zeit	1,35 g = 30%	— 42,4°	„
50	50	500	nach längerer Zeit	2,50 g = 28%	— 43,0°	„

Tabelle 2. Hydrolyseversuch mit Inulin einer anderen Charge

Probeentn. nach Min.	Probe ccm	Alkoholzusatz ccm	Füllung nach Alkoholzusatz	Ausbeute	Löslichkeit im kalten Wasser
5	5	50	sofort	0,70 g = 79%	nicht vollst.
10	5	50	„	0,57 g = 63%	„ „
15	5	50	„	0,42 g = 47%	vollständig
20	5	50	schwach	0,26 g = 29%	„
25	5	50	keine sofortige Fällung	0,15 g = 17%	„
30	5	50	„ „ „	0,08 g = 9%	„

Zur weiteren Untersuchung dieser Abbauprodukte, die *Fehling*sche Lösung reduzieren, wurde eine größere Menge Inulin der Tabelle 2 ver-

wendet und zu Abbauinulin mit 50% Ausbeute hydrolysiert. Versuche, das mittlere Molekulargewicht der erhaltenen, kaltwasserlöslichen Abbauprodukte in wäßriger Lösung auf kryoskopischem Wege zu bestimmen, führten zu überraschend niedrigen Werten: Ein Präparat lieferte die Werte 839 bzw. 765, ein anderes die Werte 975 und 1009. Diese Befunde sprechen für eine mittlere Kettenlänge von 5 bis 6 Fruktoseresten. Wie weit diese Werte der Wirklichkeit entsprechen, bleibt fraglich, da bei unseren Bestimmungen stets auch Substanz ausfror.

In der Annahme, daß Abbauinulin keine einheitliche Substanz ist, sondern eine polymerhomologe Reihe von höheren Abbauprodukten des Inulins darstellt, versuchten wir eine fraktionierte Ausfällung desselben mit zunehmenden Mengen Alkohol aus einem Inulinteilhydrolysat. Wir erhielten drei Fraktionen, deren Drehwert, Molekulargewicht und Wasserlöslichkeit in Tabelle 3 verzeichnet sind:

Tabelle 3. Fraktionierung von Abbauinulin

Reihenfolge der Ausfällung	Menge	$[\alpha]_D^{19}$	MG	Wasserlöslichkeit
Fraktion I	4,4 g	— 38,9°	936, 985	
Fraktion II	2,7 g	— 39,8°	936, 1081	steigend
Fraktion III	3,2 g	— 40,4°	1575, 1475	↓

Während die Zunahme der negativen Drehwerte und die steigende Wasserlöslichkeit eine Abnahme des Molekulargewichtes in Richtung Fraktion I bis III erwarten lassen, weisen die gefundenen Molekulargewichte die entgegengesetzte Tendenz auf. Offenbar sind die in wäßriger Lösung ermittelten Molekulargewichte infolge verschiedener Fehlerquellen nicht zutreffend (eventuell Alkoholgehalt der Substanz, zu geringe Löslichkeit in Wasser und Mitausfrieren von Substanz).

Auf dem Papierchromatogramm ist Abbauinulin auch bei sehr langer Laufstrecke der Vergleichszucker Saccharose und Fruktose kaum von Inulin zu unterscheiden. Es tritt nur eine sehr kurze und kaum bemerkbare Streifenbildung auf, die mit zunehmender Hydrolysedauer stärker wird. Bei sehr lang hydrolysierten Abbauinulinen, die schon an der Grenze der Ausfällbarkeit mit Alkohol liegen, tritt schwach das charakteristische Bild eines Inulinteilhydrolysats auf (Abb. 1), das allerdings nur vom Inulin bis zum Tri- oder Tetrasaccharid reicht. Daraus kann geschlossen werden, daß Abbauinulin ziemlich frei von niederen Oligosacchariden ist und aus Bruchstücken besteht, die sich papierchromatographisch dem Inulin sehr ähnlich verhalten, das heißt, vom Startfleck nicht wegwandern, was etwa von einem Hexa- bzw. Heptasaccharid aufwärts der Fall sein dürfte. Daraus muß man folgern, daß ein Papierchromatogramm

von Inulin wegen dessen Ähnlichkeit mit Abbauinulin kaum zur Feststellung eines etwa stattgefundenen geringen Abbaues bei irgendeinem Prozeß herangezogen werden kann, es sei denn, man vermutet bereits einen teilweisen Abbau bis zur Fruktose oder niedrigeren Oligosacchariden.

Die papierchromatographische Untersuchung der Mutterlauge von Abbauinulinen, die einer Hydrolysenreihe ähnlich der von Tabelle 1 entstammen, zeigt Abb. 1. Man erkennt die stetig zunehmenden Fruktose-

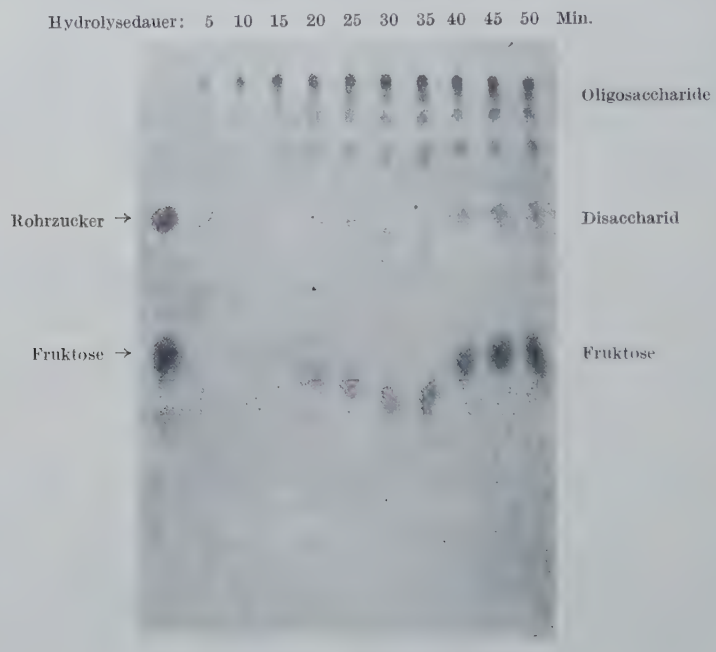


Abb. 1

mengen, während die Oligosaccharide zunächst allmählich anwachsen und im weiteren Verlauf der Hydrolyse wieder auf Kosten der entstehenden Fruktose abklingen.

Beim Aufbewahren ursprünglich klarer, kalt hergestellter wäßriger Lösungen von Abbauinulin machten wir die Erfahrung, daß nach einiger Zeit, meistens nach mehrtägigem Stehen, Trübung und schließlich Abscheidung von gelöster Substanz eintritt, die jedoch mengenmäßig weit unter der Ausscheidung von Inulin aus wäßriger Lösung nach derselben Zeit liegt. So schied z. B. eine bei 30° hergestellte, klare, 10%ige wäßrige Abbauinulinlösung nach 8tägigem Stehen bei Zimmertemperatur 28% Substanz aus, während die gleiche Menge 10%iger Inulinlösung nach derselben Zeit 93% Inulin ausschied.

In der Literatur finden sich Angaben von namhaften Autoren[4], wonach kaltwasserlösliches „depolymerisiertes Inulin", erhalten durch Ausfällung aus Lösungen in Glyzerin, Acetamid, Formamid u. dgl., mit Alkohol oder Äther beim Altern Molekülaggregation zeigt, womit das Unlöslichwerden in kaltem Wasser erklärt werden sollte. In zwei Publikationen „Über die vermeintliche Depolymerisation des Inulins" versucht *Berner*[5] zu zeigen, daß es sich nicht um einen Abbau, sondern lediglich um eine Überführung in den amorphen Zustand handelt, in welchem das Inulin leicht wasserlöslich sein soll; durch Anreiben mit einem Glasstab oder längeres Stehenlassen der Lösung soll sich wieder die kristalline, schwer lösliche Form abscheiden. Untersuchungen des kristallinen (β-) und nach *Berner* dargestellten amorphen (α-)Inulins im Röntgenlicht wurden von *Katz* und Mitarbeitern[6] durchgeführt. Die kryoskopisch ermittelten tiefen Molekulargewichte (250 bis 1700) sollen nach *Berner* nicht einer Depolymerisation, sondern einem äußerst zähen Festhalten von Lösungsmitteln durch das amorphe Inulin zuzuschreiben sein.

Wir haben amorphes Inulin nach *Berner* durch Ausfällung aus einer heißen, konzentrierten, wäßrigen Lösung mit viel Alkohol dargestellt und dasselbe mit unserem Abbauinulin verglichen. Je 0,2 g der beiden Substanzen wurden mit 2 ccm Wasser bei zirka 30° geschüttelt; während Abbauinulin bereits nach kurzer Zeit klar in Lösung ging, blieb beim amorphen Inulin bei dieser Konzentration ein beträchtlicher Teil als Bodenkörper ungelöst zurück. Wir haben jedoch stets auch die Möglichkeit in Betracht gezogen, daß unser Abbauinulin einen gewissen Anteil an unverändertem, durch die Partialhydrolyse noch nicht erfaßtem Inulin enthält, das nach *Berner* durch die angewandte Fällungsmethode amorph herauskommen müßte. Damit wären in Übereinstimmung mit den von diesen Autoren beschriebenen Eigenschaften des amorphen Inulins die oben beschriebenen teilweisen Ausfällungen aus länger stehenden Abbauinulinlösungen erklärlich.

Abbauinulin fügt sich auch gut in die von *Schlubach* und *Sinh*[7] aufgestellte Regel ein, nach der in der Inulingruppe mit zunehmender Differenz ($A - K$) zwischen den Drehungen der freien Polyfruktosane (A) und denjenigen ihrer Acetylverbindungen (K) die Teilchengröße abnimmt. Abbauinulin würde sich mit $A - K = 39{,}2 - 31{,}0 = 8{,}2$ zwischen

[4] *H. Vogel* und *A. Pictet*, Helv. Chim. Acta **11**, 215 (1928). — *H. Pringsheim, J. Reilly* und *P. P. Donowan*, Ber. dtsch. chem. Ges. **62**, 2378 (1929). — *H. Vogel*, Ber. dtsch. chem. Ges. **62**, 2980 (1929). — *H. H. Schlubach* und *H. Elsner*, Ber. dtsch. chem. Ges. **63**, 362 (1930).

[5] *E. Berner*, Ber. dtsch. chem. Ges. **63**, 1356 (1930); **64**, 842 (1931).

[6] *J. R. Katz* und Mitarbeiter, Rec. trav. chim. Pays-Bas **50**, 248, 1133 (1931).

[7] *H. H. Schlubach* und *Q. Ketu Sinh*, Ann. Chem. **544**, 114 (1940).

dem Inulin und Asparagosin in seiner Tabelle[8] einordnen. Die Teilchengröße würde mit 18 bis 19 (siehe nachfolgende Molekulargewichtsbestimmungen) ungefähr der des Asparagosins *Schlubachs* (20) entsprechen.

Infolge der guten Löslichkeit von Abbauinulin in Pyridin gelang dessen Acetylierung mit Acetanhydrid bei Zimmertemperatur überraschend leicht in einer Ausbeute bis zu 95% d. Th. Nach mehrmaliger Reinigung durch Umfällung aus Aceton-Eiswasser hatte das Produkt einen Drehwert von $[\alpha]_D^{23} = -31°$ in Chloroform und einen Acetylgehalt von 44,8%. Während der Acetylwert mit dem für ein Triacetat berechneten von 44,8% übereinstimmt, liegt der Drehwert um ein geringes niedriger, als in der Literatur für Triacetylinulin angegeben ist (— 32° bis — 34°). Molekulargewichtsbestimmungen unseres acetylierten Abbauinulins in Benzol ergaben die Werte 5200 bzw. 5500, was einem Molekulargewicht von zirka 3000 beim Abbauinulin entspricht.

Die vollständige Methylierung von Abbauinulin führten wir nach der Vorschrift von *Haworth* und *Streight*[9] für Inulin durch. Das Triacetat wird in Aceton gelöst, bei zirka 50° mit Dimethylsulfat und Natronlauge in die Trimethylverbindung übergeführt. Obwohl die Rohausbeuten mit etwa 90% d. Th. sehr gut liegen, sind doch die Verluste bei der darauffolgenden Reinigung, vor allem beim Umfällen aus Alkohol-Wasser ziemlich groß, weil offenbar die Wasserlöslichkeit der methylierten Verbindung nicht ganz unbedeutend ist.

Für gereinigtes Trimethylabbauinulin fanden wir einen Drehwert von $[\alpha]_D^{23} = -53{,}5°$; er differiert also um 1.5° vom Methylinulin (— 55°). Die Methoxylbestimmung ergab 43,2% Methoxyl; der berechnete Wert für die vollmethylierte Verbindung beträgt 45,6%. Nach der Nachmethylierung mit Methyljodid und Silberoxyd[10] stieg der Methoxylgehalt auf 45,9% an, während der Drehwert gleich blieb. Molekulargewichtsbestimmungen von Methylabbauinulin in Benzol ergaben die Werte 4351, 3355 und 4226, im Mittel 3977; dem würde ein Molekulargewicht des Abbauinulins von 3150 entsprechen, was in guter Übereinstimmung mit dem Wert 3000 steht, der sich bei der Umrechnung von Molekulargewichtsbestimmungen von Acetylabbauinulin ergibt. Hieraus errechnet sich im Gegensatz zu den Molekulargewichtsbestimmungen des Abbauinulins in Wasser eine mittlere Kettenlänge von 18 bis 19 Fruktoseresten für dieses Abbauprodukt.

Bei der Hydrolyse des Methylabbauinulins fanden wir papierchromatographisch als Hauptmenge Trimethylfruktose, dann noch Tetramethylfruktose und auch Dimethylfruktose. Die Auftrennung des

[8] *H. H. Schlubach* und *H. Müller*, Ann. Chem. **578**, 200 (1952).
[9] *W. N. Haworth* und *H. R. L. Streight*, Helv. Chim. Acta **15**, 609 (1932).
[10] *T. Purdie* und *J. C. Irvine*, J. Chem. Soc. London **83**, 1028 (1903).

Gemisches der verschieden hoch methylierten Fruktosen, das bei der Hydrolyse von nach *Haworth* und *Streight* dargestelltem Trimethylabbauinulin (43,2% OCH_3) anfällt, auf Kieselgelsäulen nach *Schlubach*[11] verlief sehr zufriedenstellend. Wir isolierten Di-, Tri- und Tetramethylhexosen aus 0,6 g Trimethylabbauinulin im Milligrammverhältnis von 97,0 : 450,6 : 54,6. Die Auftrennung des Hydrolysats von mit Methyljodid und Silberoxyd nachmethyliertem Methylabbauinulin (45,9% OCH_3) ergab aus 0,3 g ein Milligrammverhältnis von 29,7 : 217,5 : 20,1. Auf dem Papierchromatogramm zeigte sich, daß die Dimethylhexosenfraktion ein Gemisch von 3,4-Dimethylfruktose und Trimethylglukose darstellt, was auch aus dem Drehwert (— 14°; 3,4-Dimethylfruktose — 44° bei $c = 1$ in Wasser[12]) hervorgeht. Die Titration dieser Fraktion nach *Willstätter* und *Schudel* auf Aldosen ergab die Anwesenheit von 33,3% Trimethylglukose. Demnach beträgt das Milligrammverhältnis von 3,4-Di- : 3,4,6-Tri- : 1.3.4.6-Tetramethylfruktose : Trimethylglukose = = 64,7 : 450,6 : 54,6 : 32.3 oder umgerechnet auf die freien Zucker 56 : 365 : 41,5 : 26,2. Daraus ergibt sich, daß im Abbauinulin auf zirka 18 Fruktosereste 1 Glukoserest käme, das sind zirka 5,3% Glukose. Bei der papierchromatographischen quantitativen Bestimmung des Glukosegehaltes des Abbauinulins und dessen Mutterlauge wurden in ersterem 2%, in letzterer 2.8% Glukose (bezogen auf Trockensubstanz) gefunden. Seinerzeit fanden wir im Inulin 2,5 bis 3% Glukose[13], das heißt, das Abbauinulin und die Mutterlaugenprodukte weisen denselben Glukosegehalt wie der Ausgangsstoff auf. Dies kann eine weitere Stütze für die Annahme sein, daß die Glukose im Inulinmolekül eingebaut ist. Der bei der Hydrolyse von Trimethylabbauinulin oben erhaltene Glukosewert (5,3%) ist dem gegenüber zu hoch; der Glukoseüberschuß stammt wahrscheinlich von der durch Epimerisation von 3,4,6-Trimethylfruktose zusätzlich entstandenen Trimethylglukose her. Außerdem müßte bei der Spaltung des Inulins zu Abbauinulin dieses auch zu zirka 50% aus glukosefreien Anteilen bestehen und demnach nicht wie oben angegeben, auf 18 Fruktosereste, sondern auf 36 Fruktosereste (= 2 Fruktofuranoseketten) 1 Glukoserest kommen.

Trimethylglukose wurde bereits von *Irvine* und *Montgomery*[14] in einer Ausbeute von 1 bis 3,3% aus Trimethylinulin isoliert; diese Autoren fanden jedoch experimentell, daß sich im sauren Milieu unter den Hydrolysebedingungen des Trimethylinulins die entstehende Trimethylfruktose bis zur Erreichung eines Gleichgewichtes zu Trimethylglukose epimerisiert.

---

[11] *H. H. Schlubach* und *A. Heesch*, Ann. Chem. **572**, 114 (1951).
[12] *H. H. Schlubach* und *K. Holzer*, Ann. Chem. **578**, 212 (1952).
[13] Siehe Anm. 3, S. 26, 59.
[14] *J. C. Irvine* und *T. N. Montgomery*, J. Amer. Chem. Soc. **55**, 1988 (1933).

wobei ungefähr ein Gehalt von 1% an letzterer erreicht wird. Aus diesem Grunde zählen *Irvine* und *Montgomery* die gefundene Trimethylglukose nicht zu den Bausteinen des Methylinulins und verneinen die Anwesenheit von Glukose im Inulinmolekül. Während obige Autoren die Epimerisation von 3,4,6-Trimethylfruktose in oxalsaurer Lösung untersuchten, haben wir diese Versuche in salzsaurer Lösung wiederholt und können deren Ergebnisse bestätigen.

In einer Untersuchung von *Bell* und *Palmer*[15] über die Struktur von Inulin aus Inula Helenium finden dieselben im Hydrolysat des Trimethylinulins 1 Mol 1,3,4,6-Tetramethylfruktose, 32,7 Mol 3,4,6-Trimethylfruktose, 1,5 Mol Dimethylfruktose und 0,54 Mol Trimethylglukose, die in der Hauptsache aus 2,4,6-Trimethylglukose bestehen soll. Die Autoren vermuten, daß die Glukose aus saccharoseartig gebundenen Endgruppen stammt. Weiters fanden sie im hydrolysierten Inulin 2,9 Mol-% Glukose und errechnen für Inulin eine Kettenlänge von 36 Radikalen mit einem Molekulargewicht von 5800.

Aus dem Ergebnis *Bell* und *Palmers*, daß in der gefundenen Trimethylglukose die 2,4,6-Trimethylverbindung vorherrschen soll, geht hervor, daß dieses Glukosederivat infolge Besetzung des C-Atoms 2 durch eine Methoxylgruppe nicht durch Epimerisation entstanden sein kann. Wir haben die Art unserer aus methyliertem und hydrolysiertem Abbauinulin entstehenden Trimethylglukose nicht näher untersucht. Dem R_{TG}-Wert auf dem Papierchromatogramm zufolge (0,82 bis 0,84) könnte es sich um 2,3,6-, 2,3,4- oder 3,4,6-Trimethylglukose handeln[16]. Die von *Bell* und *Palmer* im hydrolysierten Inulin gefundenen 2,9 Mol-% Glukose stimmen gut mit unseren Werten (2,5 bis 3%) überein und deren Annahme, daß dieselbe aus gebundenen Endgruppen des Inulins stammt, dürfte demnach zutreffen, wie wir seinerzeit[17] schon annahmen.

Die Befunde von *Hirst*, *McGilvray* und *Percival*[18], die bei der Hydrolyse von Trimethylinulin auch Tetramethylglukose, aber keine Dimethylfruktose finden, können wir nicht bestätigen. Das Auftreten von Trimethylglukose und 3,4-Dimethylfruktose läßt sich ähnlich wie *Schlubach*[19] dies für Loliin und Phlein mittels eines Difruktoseanhydrids formuliert, eventuell durch Annahme einer leicht spaltbaren Glukopyranose-fruktofuranose-dianhydrid-Bindung (siehe Fig. 1) erklären. Auch könnte man das Vorkommen von Glukose innerhalb der Kette einer Verzweigung von Fruktofuranoseresten weg annehmen.

[15] *D. J. Bell* und *A. Palmer*, J. Chem. Soc. London **1952**, 3763.
[16] Tabelle bei *F. Cramer*, Papierchromatographie, 3. Aufl., S. 73. 1954.
[17] Siehe Anm. 3, S. 26.
[18] *E. L. Hirst*, *D. J. McGilvray* und *E. G. V. Percival*, J. Chem. Soc. London **1950**, 1297.
[19] Siehe Anm. 12, S. 217.

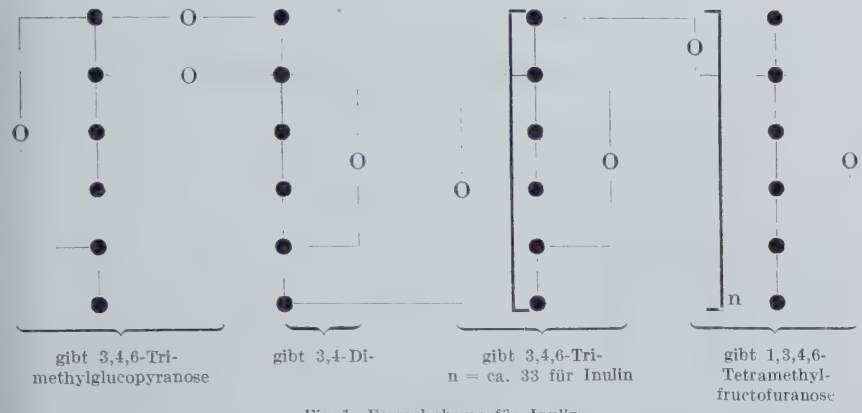


Fig. 1. Formelschema für Inulin

Wir haben uns eingehender mit der Epimerisation Fruktose zu Glukose beschäftigt und gefunden, daß eine 20%ige, 0,01 n salzsaure Fruktoselösung bei 80° nach 30 Min. sehr geringe und durch Anreicherung kaum feststellbare Glukosemengen gibt, die offensichtlich weit hinter den bei der Inulinhydrolyse unter denselben Bedingungen entstehenden Mengen liegen. Während sich also 3,4,6-Trimethylfruktose relativ leicht zu Trimethylglukose epimerisiert, scheint dies bei der freien Fruktose schwieriger zu gelingen. Als Erklärung hierfür könnte man annehmen, daß in der 3,4,6-Trimethylfruktose die beiden, die Epimerisation eingehenden Hydroxylgruppen an den C-Atomen 1 und 2 ungestört durch benachbarte Hydroxylgruppen ihr Gleichgewicht ausbilden können und sich letzteres vielleicht rascher einstellt und mehr auf die Glukoseseite verschiebt.

Um eine endgültige Entscheidung über die Frage zu treffen, welche Rolle die Epimerisation von Fruktose zu Glukose unter den Hydrolysebedingungen des Inulins spielt, haben wir einen Parallelversuch, ausgehend von reinster Fruktose und einem Abbauinulinpräparat aus reinstem Inulin, angesetzt. Wir hielten es für zweckmäßiger, hierbei vom Abbauinulin und nicht vom Inulin auszugehen, weil letzteres bei der Darstellung des Abbauproduktes noch eine chemische Reinigung erfährt und nur zirka 50% desselben als Abbauinulin wiedergewonnen werden. Dadurch werden sicher auch die oft vermuteten und durch die normale Reinigung angeblich nur schwer entfernbaren Reste glukosehaltiger Verunreinigungen (Glukosane) im Inulin purissimum ausgeschieden: Das Abbauinulin und die Fruktose wurden in 0,01 n Salzsäure gleichzeitig und im gleichen Wasserbad 1 Std. auf 80° erhitzt und ein Großteil der Fruktose durch Kristallisation entfernt. Von den so an den übrigen Substanzen angereicherten Mutterlaugen beider Ansätze wurden nach Verdünnung auf gleiches Volumen gleiche Mengen papierchromatographisch unter-

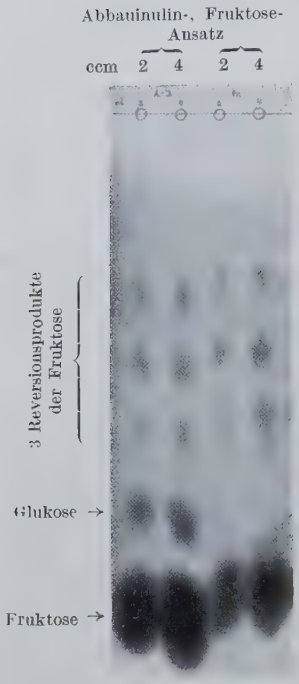


Abb. 2

sucht. Das Ergebnis zeigt Abb. 2. Glukose tritt einwandfrei nur beim Abbauinulinansatz auf; beim Fruktoseansatz ist eine solche nicht erkennbar. Reversionsprodukte der Fruktose, die sogenannten Difruktosedianhydride bzw. Diheterolävulosane, entstehen bei beiden Ansätzen in ungefähr gleicher Menge.

Dieses Versuchsergebnis spricht wohl dafür, daß die Glukose bei der Inulinhydrolyse nicht durch Umwandlung aus Fruktose entsteht, es sei denn, man nimmt eine begünstigte Umwandlung im Augenblick der Aufsprengung der 1,2-Brücken der Fruktofuranosereste im Inulinmolekül an, gewissermaßen im „Status nascendi" der Fruktose. Die Epimerisation von Fruktose zu Glukose unter obigen Hydrolysebedingungen spielt im Verhältnis zu der im Inulin aufgefundenen Glukosemenge (2,5 bis 3%), wenn überhaupt, dann nur eine ganz untergeordnete Rolle. Unter Außerachtlassung der oben angedeuteten sehr problematischen und unseres Wissens nach in der Literatur bisher nicht angeführten Möglichkeit einer bevorzugten Umwandlung im Status nascendi müssen wir daher den Schluß ziehen, daß Glukose einen Baustein des Moleküls des Zichorieninulins darstellt.

Experimenteller Teil

Hydrolysenreihe des Inulins (Tabelle 1 und 2)

50 g chem. reines Inulin einer nicht näher bekannten Charge (Tabelle 1) bzw. einer bestimmten Charge (Tabelle 2) werden in 200 ml Wasser heiß gelöst, mit 40 ml 0,01 n HCl versetzt und 50 Min. bei 85° hydrolysiert. Alle 5 Min. wurde eine Probe entnommen, mit der 10fachen Menge Alkohol versetzt und die nach längerem Stehen abgesaugten und mit Alkohol gut ausgewaschenen Ausfällungen der Abbauinuline auf Drehwert, Ausbeute und Wasserlöslichkeit geprüft.

Darstellung von Abbauinulin

100 g lufttrockenes Inulin der Tabelle 2 werden in 400 ml heißem Wasser gelöst und bei 87° mit 80 ml 0,01 n HCl versetzt. Nach 15 Min. Hydrolysezeit bei obiger Temperatur wird mit 80 ml 0,01 n NaOH neutralisiert, abgekühlt und im Vak. bei 25 bis 30° zum Sirup eingeengt; derselbe (200 ml) wird mit einem gleichen Volumen Methanol verrührt, worauf alsbald das Abbauprodukt ausfällt. Nach dem Absaugen, gründlichem Auswaschen mit

Methanol und Trocknen wurden 45 g Abbauinulin erhalten; dies entspricht einer Ausbeute von zirka 50%. Abbauinulin ist rein weiß, von stärkeähnlichem Aussehen, in kaltem Wasser gut löslich und bei schwachem Erwärmen auch leicht in Pyridin; es reduziert *Fehling*sche Lösung. $[\alpha]_D^{22} = 39{,}2°$ in Wasser ($c = 4{,}75$).

Molekulargewichtsbestimmungen des Abbauinulins nach der kryoskopischen Methode in wäßriger Lösung

Die Einwaage wurde bei 40 bis 50° in 20 ml reinstem Wasser gelöst und in einer Eis-Kochsalz-Kältemischung das Δt als Differenz des Wertes der Lösung und des reinen Lösungsmittels ermittelt:

1. $E = 2{,}0995$ g, $\Delta t = 0{,}229°$, $M = 839$ } 1. Abbauinulinpräparat:
2. $E = 1{,}0207$ g, $\Delta t = 0{,}124°$, $M = 765$ }
3. $E = 1{,}1376$ g, $\Delta t = 0{,}108°$, $M = 975$ } 2. Abbauinulinpräparat.
4. $E = 1{,}0571$ g, $\Delta t = 0{,}097°$, $M = 1009$ }

Versuch zur Fraktionierung von Abbauinulin (Tabelle 3)

25 g Inulin der Tabelle 2 wurden nach der oben angegebenen Vorschrift zu Abbauinulin hydrolysiert. Die neutralisierte Lösung wurde mit der 1,5fachen Menge Alkohol versetzt, nach 3 Stdn. die Fraktion I (4,4 g) abgesaugt. Die Mutterlauge wurde mit weiteren 70 ml Alkohol versetzt und nach mehrstündigem Stehen Fraktion II (2,7 g) abgesaugt. Das Filtrat schied nach Zusatz von weiteren 400 ml Alkohol über Nacht Fraktion III aus (3.2 g). Alle 3 Fraktionen wurden gut mit Alkohol gewaschen und getrocknet. Die Molekulargewichte wurden wie oben beschrieben, bestimmt und die Drehwerte in wäßr. Lösung gemessen (Tabelle 3).

Papierchromatographische Untersuchung von Abbauinulin

Von 2%igen wäßr. Lösungen wurden je 2,5 cmm (= 50 γ) auf Papier von Schleicher und Schüll 2043 a aufgetragen und im absteigenden Verfahren in Butanol-Äthanol-Wasser (45 : 5 : 50) laufen gelassen. Nach dem Entwickeln mit Naphthoresorcin rote Flecke am Start, wie sie auch unverändertes Inulin zeigt. Die Mutterlaugen der Abbauinuline wurden ebenfalls wie oben chromatographiert (Abb. 1).

Abscheidung von Abbauinulin aus wäßrigen Lösungen

5 g Abbauinulin wurden bei zirka 30° in 45 ml Wasser klar gelöst. Nach 8tägigem Stehen bei Zimmertemp. wurde der ausgeschiedene Niederschlag abgesaugt und getrocknet: 1,4 g = 28%. Vergleichsversuch: 5 g lufttrockenes Inulin wurden in 45 ml Wasser siedend gelöst; nach 8tägigem Stehen bei Zimmertemp. Abscheidung von 4,2 g, das sind 93% Inulin.

Acetylierung von Abbauinulin

20 g lufttrockenes Abbauinulin wurden in 100 ml Pyridin unter Erwärmen gelöst, die Lösung abgekühlt und unter Rühren und Eiskühlung allmählich aus einem Tropftrichter mit 55 ml Essigsäureanhydrid versetzt. Nach 15 Stdn. gießt man unter kräftigem Rühren in 1,5 l Eiswasser, saugt den ausgefallenen Niederschlag ab und wäscht mit Wasser. Das zunächst an der Luft und später im Vak. über P_2O_5 und KOH getrocknete Rohprodukt riecht nach Pyridin: 33,9 g = 95,6% Ausbeute der Theorie. Reinigung durch

3maliges Umfällen aus Aceton-Eiswasser: Lösen in 100 ml Aceton, filtrieren und eingießen in 1,5 l Eiswasser. Reinweißes Produkt, Schmelzintervall 80 bis 95°; $[\alpha]_D^{23} = -31°$ in Chloroform ($c = 5$).

Ber. CH_3CO 44,8. Gef. CH_3CO 44,8.

Molekulargewicht: kryoskopisch in 20 ml reinstem Benzol:

$E_1 = 1{,}9489$ g, $\Delta t_1 = 0{,}109°$, $M = 5200$;
$E_2 = 2{,}4949$ g, $\Delta t_2 = 0{,}132°$, $M = 5500$.

Methylierung von Abbauinulin

Die Methylierung wurde nach der Vorschrift von *Haworth* und *Streight*[9] für Inulin über dessen Triacetyverbindung durchgeführt. Nach dem Abdestillieren des Acetons hinterbleibt im Gegensatz zu den Angaben dieser Autoren für Inulin ein Öl, das beim Stehen über der Reaktionsflüssigkeit nach mehreren Stunden erstarrt. Das zerriebene, mit Wasser ausgewaschene und getrocknete Rohprodukt (90% d. Th.), das noch stark nach Acetonzersetzungsprodukten riecht, wurde in Äther aufgeschlämmt, wobei es in ein feines, weißes Pulver zerfiel. Nach dem Absaugen, Waschen mit Äther und Trocknen erhält man ein weißes, stark elektrisches, feines Pulver. Zur Reinigung wird dasselbe entweder aus Alkohol-Wasser oder aus Alkohol allein umgefällt.

1. *Reinigung aus Alkohol-Wasser:* 12,5 g werden in 40 ml Alkohol siedend gelöst, filtriert und das Filtrat in 500 ml kaltes Wasser eingegossen. Der ausgefallene Niederschlag wird nach 2 bis 3 Stdn. abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet: 8,55 g.

2. *Reinigung aus Alkohol allein:* 29,45 g wurden in zirka 200 ml Alkohol siedend gelöst, filtriert und das Filtrat nach Einengen auf das halbe Volumen 12 bis 15 Stdn. stehen gelassen. Das Methylabbauinulin scheidet sich hierbei in sehr schönen Sphäroliten ab. Es wird abgesaugt, mit Alkohol gewaschen und getrocknet: 26,4 g. $[\alpha]_D^{22} = -53{,}5°$ in Chloroform ($c = 1{,}58$).

Nach Sintern ab 129° schmilzt das Produkt bei 138 bis 142°.

Ber. CH_3O 45,6. Gef. CH_3O 43,2.

Molekulargewicht: kryoskopisch in 20 ml reinstem Benzol:

$E_1 = 1{,}1945$ g, $\Delta t_1 = 0{,}080°$, $M = 4351$;
$E_2 = 0{,}9903$ g, $\Delta t_2 = 0{,}086°$, $M = 3355$;
$E_3 = 1{,}4360$ g, $\Delta t_3 = 0{,}099°$, $M = 4226$.

Nachmethylierung des nach Haworth und Streight dargestellten Methyl-Abbauinulins

3 g Methylabbauinulin wurden in 25 g Methyljodid[10] gelöst und im Wasserbad bei 40° unter gelindem Sieden des Methyljodids nach und nach mit 8 g Silberoxyd versetzt. Nach 8stünd. Kochen wurde das überschüssige Methyljodid abdestilliert und der getrocknete Rückstand 2mal mit je 40 ml Chloroform heiß eluiert. Die filtrierten Eluate wurden eingedampft und der Rückstand im Vak. bei 40° getrocknet. Ausbeute: 2,8 g; weitere Reinigung nach Vorschrift 2 des nach *Haworth* und *Streigth* methylierten Abbauinulins. Das Produkt schmilzt nach Sintern ab 132° bei 146°. $[\alpha]_D^{20} = -53°$ in Chloroform ($c = 0{,}95$).

Ber. CH_3O 45,6. Gef. CH_3O 45,9.

Hydrolyse von Trimethylabbauinulin

Die Hydrolyse wurde nach *Schlubach* und *Müller*[20] für Methylavenarin durchgeführt. Es wurde jedoch die Primärspaltung in 0,2 n HCl und die Nachspaltung in 0,1 n HCl vorgenommen. Nach Neutralisation, Eindampfen und Trocknung wurde der Rückstand 3mal mit Chloroform in der Wärme ausgezogen und die filtrierten Auszüge eingedampft.

Chromatographische Auftrennung der Methylhexosen des hydrolysierten Methylabbauinulins

Die Trennung wurde nach *Schlubach* und *Heesch*[11] auf Silikagelsäulen durchgeführt. Es erwies sich hierbei als sehr zweckmäßig, das mit Wasser angerührte Kieselgelpulver in der 6fachen Menge Chloroform aufgeschlämmt, unter schwachem Saugen in die Säule einzufüllen. Nach Festigung der luftfreien Säule wurde ohne weiteres Saugen das zu trennende, in Chloroform aufgenommene Hydrolysat aufgetragen und mit Chloroform entwickelt.

Auf 2 Säulen wurde das Hydrolysat von je 0,3 g Trimethylabbauinulin aufgetragen; aus den oberen 10 cm wurden zusammen 97 mg Dimethylfruktose + Trimethylglukose erhalten, aus dem unteren Teil 450,6 mg Trimethylfruktose und aus der durchlaufenden Fraktion 54,6 mg Tetramethylfruktose.

Drehwert des Dimethylfruktose- + Trimethylglukose-Gemisches: $[\alpha]_D^{20} = -14°$ in Wasser ($c = 1$). Nach 4 Stdn. keine Drehwertsänderung.

Drehwert der Trimethylfruktose[21]: $[\alpha]_D^{20} = +23{,}6°$ in Wasser ($c = 1$); nach 16 Stdn. + 26,8°.

Drehwert der Tetramethylfruktose[22]: $[\alpha]_D^{19} = +26{,}8°$ in Wasser ($c = 1$).

Papierchromatographische Untersuchung: Schleicher und Schüll 2043 a; Butanol-Äthanol-Wasser (45 : 5 : 50); Naphthoresorcin:

Trimethylabbauinulinhydrolysat: $R_{TF} = 0{,}61$ 3,4-Dimethylfruktose.
$R_{TF} = 0{,}85$ 3,4,6-Trimethylfruktose.
$R_{TF} = 1{,}00$ 1,3,4,6-Tetramethylfruktose.

Methylhexosen der obersten Zone der Kieselgelsäule (siehe auch Abb. 1a und 1b der Kurzmitteilung[1]):

a) Mit Anilinphthalat: $R_{TG} = 0{,}82$ bis 0,84 2,3,6-, 2,3,4- oder 3,4,6-Trimethylglukose[16].

b) Mit Naphthoresorcin: $R_{TG} = 0{,}62$ bis 0,63 3,4-Dimethylfruktose.

Aldosebestimmung nach Willstätter und Schudel

3 ml der wäßr. Lösung ($c = 1$) des Gemisches von Dimethylfruktose und Trimethylglukose verbrauchen 0,9 ml 0,1 n Jodlösung, das entspricht 33,3% Trimethylglukose.

Quantitative papierchromatographische Glukosebestimmung im Abbauinulin und dessen Mutterlauge

1. 50 g Abbauinulin wurden in 200 ml Wasser gelöst, mit 2 ml 1 n HCl versetzt und auf dem siedenden Wasserbad vollständig hydrolysiert. Nach

[20] *H. H. Schlubach* und *H. Müller*, Ann. Chem. **572**, 113 (1951).
[21] Tabelle bei *H. H. Schlubach* und *H. Knoop*, Ann. Chem. **497**, 208 (1932).
[22] *H. H. Schlubach* und *H. Lübbers*, Ann. Chem. **598**, 226 (1956).

Neutralisation mit 2 ml 1 n NaOH wurde im Vak. bei 40 bis 50° zum dicken Sirup eingeengt (58 g); dieser wurde unter Erwärmen in 52 ml Methanol aufgenommen, abgekühlt, mit Fruktose angeimpft und zur Kristallisation gestellt. Es schieden sich 27,9 g = 55,8% Fruktose aus. Von der methanol. Mutterlauge (78 ml) wurden 0,5, 1, 2 und 4 cmm, wie üblich, neben bekannten Mengen Glukose chromatographiert. Nach Entwicklung mit Anilinphthalat wurden die Flecke nach Größe und Intensität mit den Flecken bekannter Konzentrationen verglichen.

2. Die methanol. Mutterlauge, die bei der Darstellung des Abbauinulins anfällt, wurde im Vak. weitgehend vom Methanol befreit und wie unter 1 beschrieben, hydrolysiert, neutralisiert und zum Sirup eingedampft. Dieser (104 g) wurde in 104 ml Methanol aufgenommen und wie unter 1 ein Teil der Fruktose durch Kristallisation entfernt: 27,3 g = 30,5% Fruktose. Von der methanol. Mutterlauge der Fruktosekristallisation (150 ml) wurden Mengen wie oben chromatographiert.

Abbauinulin (78 ml) ... 50 γ Glukose in 4 cmm ... 2% Glukose.
Mutterlauge (150 ml) ... 50 γ Glukose in 3 cmm ... 2,8% Glukose bezogen auf Trockensubstanz.

Epimerisation von 3,4,6-Trimethylfruktose zu Trimethylglukose

0,4 g 3,4,6-Trimethylfruktose, die durch Kieselgelchromatographie von hydrolysiertem Trimethylabbauinulin gewonnen wurden, erhitzt man in 1%iger wäßr. Lösung mit 4 ml 2 n HCl 2 Stdn. auf dem Wasserbad. Dann bringt man mit Natriumbicarbonat auf pH = 7, dampft im Vak. bei 50° zur Trockene und läßt über P_2O_5 stehen. Der Rückstand wurde in 20 ml Chloroform aufgenommen, filtriert und je 10 ml auf 2 Kieselgelsäulen, wie üblich, mit je 150 ml Chloroform chromatographiert. Die auslaufenden Fraktionen sind zuckerfrei. Die oberste Zone der Säule (3 cm) wurde mit Methanol eluiert, das Eluat zur Trockene verdampft: 0,0273 g = 13%. Am Papierchromatogramm des in 1,25 ml Wasser aufgenommenen Rückstandes zeigt sich nach der Entwicklung mit Anilinphthalat die 3,4,6-Trimethylglukose: R_{TG} = 0,81 bis 0,82. Aus dem Rest der Kieselgelsäule wurden 0,1353 g unveränderte 3,4,6-Trimethylfruktose zurückgewonnen.

Versuch der Epimerisation von Fruktose zu Glukose unter den Hydrolysebedingungen von Inulin (Abb. 2)

Lösungen von je 50 g reinstem Abbauinulin und Fruktose in je 200 ml Wasser wurden nach Zugabe von je 2 ml 1 n HCl gleichzeitig im selben Wasserbad eingetaucht und 1 Std. auf 80° erhitzt. Dann wurden beide Lösungen mit je 2 ml 1 n NaOH neutralisiert, abgekühlt und im Vak. bei 50° zum dicken Sirup eingedampft. Dieser wurde in je 50 ml Methanol in der Wärme aufgenommen, die methanol. Lösung eisgekühlt, mit Fruktose angeimpft und zur Kristallisation gestellt. Auf diese Art konnten nach 3 Tagen aus dem Fruktoseansatz 27,3 g = 49,1% und aus dem Abbauinulinansatz 34,6 g = 69,3% Fruktose entfernt werden. Die Mutterlaugen beider Ansätze wurden mit Methanol auf gleiches Volumen (70 ml) aufgefüllt und je 2 und 4 cmm, wie üblich, papierchromatographisch untersucht.

Der *Laevosan-Gesellschaft*, Linz (*Franck* und *Dr. Freudl*), danken wir für die Förderung unserer Untersuchungen und für die Bereitstellung der Ausgangsstoffe herzlichst.

Zur Chemie des 4-Hydroxy-cumarins*

VIII. Mitteilung: Eine Synthese blutgerinnunghemmender Stoffe**

Von

E. Ziegler und U. Roßmann

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Graz

(Eingegangen am 5. November 1956)

Die Kondensation von 4-Hydroxy-cumarin mit prim. Phenolalkoholen in Tetrachloräthan führt unter dem Einfluß von HCl-Gas bzw. $POCl_3$ zu in 3-Stellung mit Benzylresten substituierten 4-Hydroxy-cumarinen, die zum Teil eine große, gut steuerbare Senkung des Prothrombinspiegels bewirken. Diese Eigenschaft zeigen vor allem das 3-(2-Methoxy-3,5-dichlor-benzyl)-4-hydroxy-cumarin und das 3-(2-Methoxy-3-methyl-5-chlor-benzyl)-4-hydroxy-cumarin.

Das aus gefaultem Süßklee gewonnene 3,3'-Methylen-bis-4-hydroxy-cumarin[1] (Dicumarol) ist ein Stoff, der Vitamin K aus dem für die Prothrombinbildung wichtigen Fermentsystem zu verdrängen vermag. Diese antagonistische Eigenschaft des Dicumarols bewirkt letztlich eine starke Verringerung der Blutgerinnfähigkeit, der Prothrombinspiegel[2] sinkt rasch ab. Auf diese Beobachtung hin hat man in der Folgezeit das Dicumarol und auch andere in 3-Stellung substituierte Derivate des 4-Hydroxy-cumarins zur Behandlung von Thrombosen eingesetzt.

---

* Herrn Prof. Dr. *A. Pongratz* zum 60. Geburtstag in Freundschaft gewidmet.

** Schwz. P. Anm. 29021 vom 20. Jänner 1956 (Geigy A. G.).

[1] *H. A. Campbell, W. L. Roberts, W. K. Smith* und *K. P. Link*, J. Biol. Chem. **136**, 47 (1940); **138**, 21 (1941).

[2] Eine erschöpfende Darstellung dieser komplizierten Vorgänge findet sich in dem Buch „Blutgerinnungsfaktoren" von *E. Deutsch*. Wien: Verlag F. Deuticke. 1955.

Für den Aufbau hämorrhagisch wirkender Stoffe stehen dem Synthetiker derzeit eine Reihe von mehr oder minder ergiebigen Verfahren zur Verfügung.

1. Das *Dicumarol* wurde ja bekanntlich schon im Jahre 1903 von *R. Anschütz*[3] aus 4-Hydroxy-cumarin und Formaldehyd synthetisiert. Kondensationsversuche mit anderen Aldehyden haben dann vor allem *W. R. Sullivan* und *M. A. Stahmann*[4] ausgeführt: Der Äthylester des 3,3'-Carboxymethylen-bis-(4-hydroxy-cumarins)[5] *(Tromexan)* konnte hingegen aus 4-Hydroxy-cumarin und Dialkoxy-essigsäure-äthylester aufgebaut werden.

2. Sehr ausbaufähig erwies sich auch die Umsetzung des 4-Hydroxy-cumarins mit Styrylketonen (*Michael*-Kondensation). So reagiert z. B. 4-Hydroxy-cumarin im Beisein basischer oder saurer Katalysatoren mit Benzalaceton zu 3-(α-Phenyl-β-acetyl-äthyl)-4-hydroxy-cumarin I[6] *(Warfarin)*, mit p-Chlor-benzal-aceton zu 3-[α-(4'-Chlorphenyl)-β-acetyl-äthyl]-4-hydroxy-cumarin[7] II (*Cumachlor* = *Tomorin*, rodenticider Wirkstoff) und schließlich mit p-Nitro-benzalaceton zu 3-[α-(4'-Nitrophenyl)-β-acetyl-äthyl]-4-hydroxy-cumarin[8] III *(G 23350 = Sintrom)*.

3. Zeitraubender und schwieriger durchführbar scheinen die Synthesen des 3-(1'-Phenylpropyl)-4-hydroxy-cumarins IV *(Marcoumar)*.

a) So kann aus dem aus 3-Benzoyl-4-hydroxy-cumarin und Äthylmagnesiumbromid durch H_2O-Abspaltung entstehenden 3-[1'-Phenylpropen-(1')-yl]-4-hydroxy-cumarin durch H_2-Anlagerung mittels Pd-Kohle IV[9] erhalten werden.

b) Ein anderes Verfahren bedient sich der von *R. Anschütz*[3] für das 4-Hydroxy-cumarin ausgearbeiteten Synthese. In diesem Falle wird 1^1-Phenyl-äthyl-malonsäure-diäthylester nach Auflösen von metallischem Natrium mit Acetyl-salicylsäure-chlorid zu 1-(o-Acetoxybenzoyl)-1-(1^1-phenyläthyl)-malonsäure-diäthylester umgesetzt und dieses dann durch Einwirkung von Na-Alkoholat unter Ringschluß, Verseifung und CO_2-Abspaltung zu IV[10] kondensiert.

c) Schließlich entsteht dieser hochwirksame Stoff[11] neben anderen Produkten auch bei der Thermolyse (230 bis 240°) des 1^1-Phenyläthyl-malonsäure-diphenylesters.

---

[3] Ber. dtsch. chem. Ges. **36**, 465 (1903). — *R. Anschütz*, *R. Anspach*, *R. Fresenius* und *R. Claus*, Ann. Chem. **367**, 196 (1909).

[4] J. Amer. Chem. Soc. **65**, 2288 (1943).

[5] *J. R. Geigy A. G.*, D. B. P. 911371; Chem. Zbl. **1954**, 9342.

[6] *M. A. Stahmann*, *M. Ikawa* und *K. P. Link*, U. S. P. 2427578; Chem. Abstr. **42**, 603 (1948); J. Amer. Chem. Soc. **66**, 902 (1944).

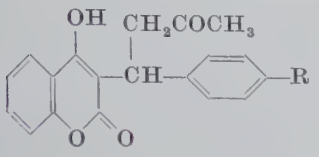
[7] *J. R. Geigy A. G.*, Schwz. P. 283657; Chem. Zbl. **1953**, 8706; siehe auch Chem. Zbl. **1954**, 6093, 6811; **1955**, 1131.

[8] *J. R. Geigy A. G.*, Schwz. P. 289579 vom 25. Juli 1950.

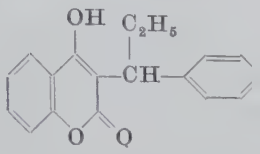
[9] *F. Hoffmann-La Roche A. G.*, D. B. P. 925472; Chem. Zbl. **1955**, 11635.

[10] *F. Hoffmann-La Roche A. G.*, Ind. P. 49298; Chem. Zbl. **1956**, 1096; siehe auch **1955**, 7981 und **1956**, 2257.

[11] *H. Junek* und *E. Ziegler*, Mh. Chem. **87**, 218 (1956).

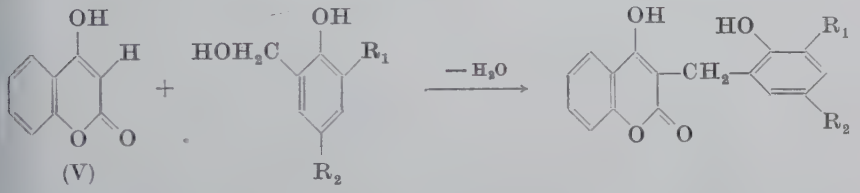


(I) R = H, (II) R = Cl, (III) R = NO_2



(IV)

Diese Aufzählung läßt erkennen, daß es sich hier fast durchwegs um Derivate des 3-Benzyl-4-hydroxy-cumarins handelt. Unter Berücksichtigung dieser Tatsache haben wir ein neues Verfahren für die Herstellung von Wirkstoffen analogen Baues entwickelt. Es beruht auf dem Kondensationsvermögen des 4-Hydroxy-cumarins mit Phenolalkoholen und führt zu Produkten vom Typus I bis IV. Hierfür mußten die günstigsten Bedingungen erst gefunden werden, wie das Beispiel des 2-Hydroxy-3.5-dimethyl-benzylalkohols VI zeigt.



(V)

(VI) $R_1 = R_2 = CH_3$
(VIII) $R_1 = R_2 = Cl$
(X) $R_1 = CH_3$, $R_2 = Cl$
(XII) $R_1 = Cl$, $R_2 = CH_3$

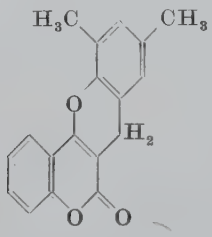
(VII) $R_1 = R_2 = CH_3$
(IX) $R_1 = R_2 = Cl$
(XI) $R_1 = CH_3$, $R_2 = Cl$
(XIII) $R_1 = Cl$, $R_2 = CH_3$

In alkoholischer Lösung reagierten die Komponenten mit H_2SO_4 nur schlecht zu VII. Keinen Fortschritt brachten auch Versuche mit $POCl_3$ (ohne Lösungsmittel bzw. in Benzol). Erst bei Verwendung von symm. Tetrachloräthan, das für V das nötige Lösungsvermögen besitzt, trat im Beisein von $POCl_3$ bzw. HCl-Gas der erwünschte Umsatz (56 bzw. 74%) ein. Auch das dem Phenolalkohol VI entsprechende Chlormethylderivat konnte mit Erfolg eingesetzt werden. Das hierbei entstehende 3-(2-Hydroxy-3.5-dimethyl-benzyl)-4-hydroxy-cumarin VII erwies sich jedoch biologisch[12] unwirksam. Kocht man VII 40 Min. mit $POCl_3$, so kommt es zur Abspaltung eines weiteren Moleküls H_2O unter Bildung von 6′,8′-Dimethyl-benzpyrano-(2′,3′:4,3)-cumarin XIV. Dieses kann auch aus den Grundstoffen V und VI direkt mittels $POCl_3$ erhalten werden. Analog gebaute Benzpyrano-cumarine sind in der Literatur[13] schon beschrieben worden.

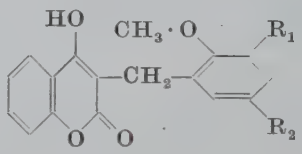
[12] Die Wirksamkeit des jeweiligen Präparates wurde in der pharmakologischen Abteilung der Firma *J. R. Geigy A. G.*, Basel, bestimmt.

[13] *M. Ikawa, M. A. Stahmann* und *K. P. Link*, J. Amer. Chem. Soc. 66,

Aus 2-Hydroxy-3,5-dichlor-benzylalkohol VIII und V in Tetrachloräthan entsteht mit HCl nach 60 Min. (140°) 3-(2-Hydroxy-3,5-dichlor-benzyl)-4-hydroxy-cumarin IX in 57,7%iger, nach 90 Min. in 66,4%iger Ausbeute. Im chronischen Versuch[12] (am Kaninchen) zeigte sich IX mit 5 bis 10 mg/kg aktiv. Nach Ersatz des phenolischen Hydroxyls durch $O \cdot CH_3$ war eine Wirkungssteigerung um mindestens den 10fachen Wert zu beobachten. Die Umwandlung von IX in XV gelang — wenn auch nicht leicht — durch Umsatz von IX mit Dimethylsulfat. 3-(2-Methoxy-3,5-dichlor-benzyl)-4-hydroxy-cumarin XV konnte aber auch aus V und 2-Methoxy-3,5-dichlor-benzyl-alkohol mit $POCl_3$ in Tetrachloräthan aufgebaut werden.



(XIV)



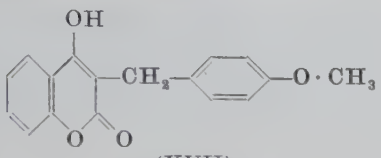
(XV) $R_1 = R_2 = Cl$
(XVI) $R_1 = CH_3$, $R_2 = Cl$

Im chronischen Versuch zeigte auch das 3-(2-Hydroxy-3-methyl-5-chlor)-4-hydroxy-cumarin XI eine hohe biologische Wirksamkeit (5 bis 10 mg/kg). Es bildete sich in 96%iger Ausbeute aus V und X mit HCl. Seine Methylierung führte zum besonders aktiven 3-(2-Methoxy-3-methyl-5-chlor-benzyl)-4-hydroxy-cumarin XVI (0,5 bis 1 mg/kg). Die Synthese dieser Verbindung gelang durch Kondensation des 2-Methoxy-3-methyl-5-chlor-benzylalkohols mit V und HCl in Tetrachloräthan (9,8%), besser jedoch unter analogen Bedingungen mit $POCl_3$ (33,2%). Im ersteren Falle entstand als Hauptprodukt 2,2′-Dimethoxy-3,3′-dimethyl-5,5′-dichlor-dibenzyläther.

Das der Verbindung XI isomere 3-(2-Hydroxy-3-chlor-5-methyl-benzyl)-4-hydroxy-cumarin XIII, welches aus V und XII zugänglich ist (54%), zeigte sich nur schwach aktiv (als Diacetat geprüft). Die Kondensation von 2-Methoxy-3-chlor-5-methyl-benzylalkohol mit V gelang dagegen nicht.

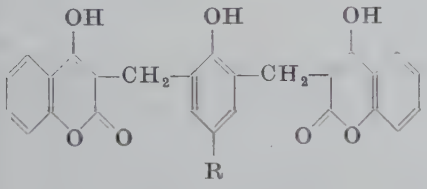
Anisalkohol und 4-Hydroxy-cumarin kondensierten in Lösung mit $POCl_3$ bzw. HCl zu 3-(4-Methoxy-benzyl)-4-hydroxy-cumarin XVII (7,1% bzw. 76,8%), während 2-Methoxy-benzyl-alkohol unter solchen Bedingungen verharzte.

902 (1944); **72**, 5193 (1950); **74**, 1885 (1952). — *G. W. Stoll*, „Über Ringschlußreaktionen von subst. 4-Hydroxy-cumarinen", Internat. Kongreß für reine und angewandte Chemie, Zürich 1955, Referatenband Nr. 563.

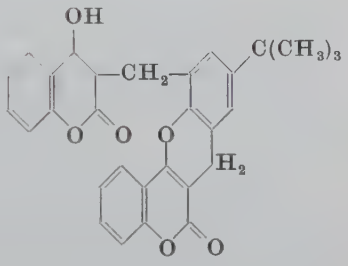


(XVII)

Auch Phenol-dialkohole ließen sich mit V umsetzen. Die schwer löslichen Endprodukte erwiesen sich aber physiologisch schwach wirksam bzw. unwirksam. p-Kresol-dialkohol reagierte zu XVIII (73%), p-Chlorphenol-dialkohol zu XIX (86%) und p-tert. Butylphenol-dialkohol zu XX (63%). In letzterem Falle bildete sich nebenher etwas Benzpyrano-cumarin XXI, das auch leicht aus XX und $POCl_3$ entstand.

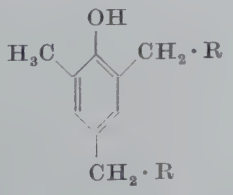


(XVIII) R = CH_3, (XIX) R = Cl,
(XX) R = $C(CH_3)_3$

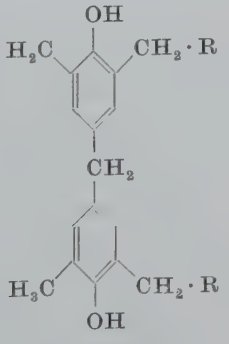


(XXI)

o-Kresol-dialkohol kondensierte mit 4-Hydroxy-cumarin V zu XXII (73%) und 3,3′-Dihydroxymethyl-4,4′-dihydroxy-5,5′-dimethyl-diphenylmethan zu XXIII (49,2%).



(XXII)



(XXIII)

R = 4-Hydroxy-cumarinyl-(3)-Rest

[14] *E. Ziegler* und *H. Junek*, Mh. Chem. **86**, 29 (1955).

Da sowohl die notwendigen Phenolalkohole als auch das 4-Hydroxy-cumarin[14] leicht zugänglich sind, ist die von uns ausgearbeitete neue Synthese einfach. Sie ist aber auch variationsfähig, wie weitere Versuche mit sek. Phenolalkoholen zeigten. Darüber wird später einmal berichtet werden.

Experimenteller Teil

1. *3-(2-Hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-4-hydroxy-cumarin (VII)*

a) Kondensation von *2-Hydroxy-3,5-dimethyl-benzylalkohol (VI)* mit V und H_2SO_4 in Alkohol.

0,76 g VI und 0,81 g V werden in 10 ml Alkohol gelöst, mit 0,5 ml H_2SO_4 versetzt und dann 2 Stdn. zum Sieden erhitzt. Der anfallende Niederschlag kristallisiert aus viel Alkohol. Ausbeute gering, Schmp. 250°.

b) *Kondensation mit $POCl_3$.*

α) *Ohne Lösungsmittel:* 1,5 g VI und 1,6 g V werden mit 2,0 g $POCl_3$ versetzt. Nach heftiger Reaktion erstarrt die Masse, die anschließend noch 10 Min. auf 100° erhitzt wird. Ausbeute gering. Schmp. 250°. Der im Alkohol unlösliche Anteil erwies sich als Dicumarol.

β) *In Benzol:* Die gleichen Mengen an Ausgangsstoffen werden in 20 ml Benzol gelöst und 1 g $POCl_3$ zugefügt. Beim Erwärmen tritt Lösung der Komponenten ein und nachfolgend Abscheidung eines Kristallisates, das vorwiegend aus Dicumarol neben wenig VII besteht.

γ) *In Tetrachloräthan:* Ein analoger Ansatz in 25 ml Tetrachloräthan gibt nach Zugabe des $POCl_3$ bei 100° nach 45 Min. 56,3% 3-(2-Hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-4-hydroxy-cumarin VII vom Schmp. 252° und 10% Dicumarol.

c) 2,4 g V und 1,5 g VI werden in 30 ml Tetrachloräthan gelöst und 1 Std. auf 100 bis 105° erhitzt. Während dieser Zeit leitet man HCl-Gas ein. Nach dem Abkühlen wird abgesaugt und kräftig mit Alkohol gewaschen. Aus Alkohol 2,2 g = 74,3% vom Schmp. 251°. Als Rückstand verbleiben 0,1 g Dicumarol = 3%.

d) Kondensation mit *2-Hydroxy-3,5-dimethyl-benzylchlorid.*

α) *Durch Verschmelzen* der Komponenten: 1,7 g Pseudophenolchlorid und 1,6 g V reagieren bei 100 bis 110° unter heftiger HCl-Entwicklung. Nach 5 Min. erstarrt die Schmelze und nach weiteren 15 Min. ist die Reaktion beendet. Nach dem Erkalten wird mit Alkohol angerieben und Dicumarol (3%) mit Tetrachloräthan herausgelöst. Es verbleiben 1,1 g VII = 37,1% vom Schmp. 252°.

β) *In Tetrachloräthan:* Die gleichen Mengen an Ausgangsstoffen löst man in 20 ml Tetrachloräthan und erhitzt 30 Min. auf 100°. Nach der üblichen Aufarbeitung verbleiben 2 g = 66,6% vom Schmp. 251°. VII ist schwer löslich in Alkohol, leichter in Tetrachloräthan und gut in Benzol, Toluol und Nitrobenzol. Nach mehrmaliger Kristallisation aus Tetrachloräthan schmilzt die analysenreine Substanz bei 252,5 bis 253°.

$C_{18}H_{16}O_4$. Ber. C 72,96, H 5,44. Gef. C 72,70, H 5,62.

2. *3-(2-Acetoxy-3,5-dimethyl)-4-acetoxy-cumarin*

0,5 g VII werden mit 10 ml Essigsäureanhydrid 4 Stdn. erhitzt. Aus Methanol Nadeln vom Schmp. 134 bis 135°.

$C_{22}H_{20}O_6$. Ber. C 69,46, H 5,30. Gef. C 69,26, H 5,24.

3. *6',8'-Dimethyl-benzpyrano-(2',3':4,3)-cumarin XIV*

3 g 3-(2-Hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-4-hydroxy-cumarin (VII) werden 40 Min. mit 7 ml $POCl_3$ zum Sieden erhitzt. Nach Zersetzen der Kristallmasse mit H_2O kocht man diese mit verd. Lauge aus. Der Rückstand 2,6 g = = 93% kristallisiert aus sehr viel Alkohol oder Amylacetat in Nadeln vom Schmp. 209 bis 210°.

$C_{18}H_{14}O_3$. Ber. C 77,69, H 5,07. Gef. C 77,52, H 5,40.

4. *3-(2-Hydroxy-3,5-dichlor-benzyl)-4-hydroxy-cumarin IX*

In eine Lösung von 2 g 2-Hydroxy-3,5-dichlor-benzylalkohol VIII wird bei 50° durch 30 Min. HCl eingeleitet, dann 2,4 g V zugegeben und anschließend 90 Min. zum Sieden erhitzt. Nach Waschen des in der Kälte anfallenden Niederschlages mit Alkohol verbleiben 2,3 g = 66,4%. Aus Tetrachloräthan Spieße vom Schmp. 252°.

$C_{16}H_{10}O_4Cl_2$. Ber. C 56,99, H 2,99. Gef. C 56,92, H 3,02.

5. *3-(2-Acetoxy-3,5-dichlor-benzyl)-4-acetoxy-cumarin*

Nach 1stünd. Acetylierung von IX mit Essigsäureanhydrid erhält man aus Methanol Nadeln vom Schmp. 169°.

$C_{20}H_{14}O_6Cl_2$. Ber. C 57,02, H 3,35. Gef. C 57,17, H 3,25.

6. *3-(2-Methoxy-3,5-dichlor-benzyl)-4-hydroxy-cumarin XV*

a) *Durch Methylierung von IX mit Dimethylsulfat:* Man löst 6,7 g IX in 20 ml 2 n NaOH, fügt 3 g Dimethylsulfat zu und schüttelt 1 Std. Die in geringer Menge anfallenden harzartigen Produkte werden abgetrennt, das Filtrat angesäuert und die Suspension kurz auf 100° erhitzt. Durch mehrmaliges Umfällen aus Methanol-Wasser und Kristallisation aus Cyclohexan wird XV rein erhalten. Ausbeute 0,8 g = 11,4% vom Schmp. 138°. Durch neuerlichen Einsatz des zurückgewonnenen Cumarins IX konnten schließlich etwa 60% zu XV umgesetzt werden.

b) Durch Kondensation von *4-Hydroxy-cumarin mit 2-Methoxy-3,5-dichlorbenzylalkohol:* In eine siedende Lösung von 2,1 g 2-Methoxy-3,5-dichlorbenzyl-alkohol und 2,4 g V in 20 ml Tetrachloräthan läßt man innerhalb von 10 Min. 1 ml $POCl_3$ eintropfen. Nach etwa insgesamt 25 Min. wird das Tetrachloräthan mittels H_2O-Dampf abgetrieben, der Rückstand mit verd. NaOH behandelt und das durch Ausfällen mit HCl erhaltene Produkt mit Cyclohexan ausgezogen. Aus Cyclohexan große Tafeln vom Schmp. 138,5°. Ausbeute gering.

$C_{17}H_{12}O_4Cl_2$. Ber. C 58,14, H 3,45. Gef. C 58,45, H 3,77.

7. *2-Methoxy-3,5-dichlor-benzylalkohol*

8,7 g VIII werden in 38 ml 2 n NaOH gelöst, mit 6,3 g Dimethylsulfat versetzt und 1 Std. geschüttelt. Der in feinen Nadeln ausfallende Äther kann aus Methanol-H_2O, noch besser aus Cyclohexan gereinigt werden. Ausbeute 6,1 g = 69,4%. Schmp. 86°.

$C_8H_8O_2Cl_2$. Ber. C 46,40, H 3,90. Gef. C 46,67, H 4,20.

8. *3-(2-Hydroxy-3-methyl-5-chlor-benzyl)-4-hydroxy-cumarin XI*

1,9 g 2-Hydroxy-3-methyl-5-chlor-benzylalkohol X werden in 35 ml Tetrachloräthan gelöst, bei 50° durch 20 Min. HCl eingeleitet, 2,4 g V zugegeben und dann die Lösung 1 Std. zum Sieden erhitzt. Der schon während der Reaktion anfallende Niederschlag wird isoliert und mit Alkohol gewaschen. Ausbeute 3,4 g = 96%; aus Tetrachloräthan Prismen vom Schmp. 261,5°.

$C_{17}H_{13}O_4Cl$. Ber. C 64,46, H 4,14. Gef. C 64,57, H 3,91.

9. *3-(2-Methoxy-3-methyl-5-chlor-benzyl)-4-hydroxy-cumarin XVI*

a) Kondensation mit *HCl in Tetrachloräthan:* In eine Lösung von 1,9 g 2-Methoxy-3-methyl-5-chlor-benzylalkohol und 2,4 g V in 30 ml Tetrachloräthan wird durch 30 Min. bei 60° HCl eingeleitet und die Lösung dann 8 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels mit Hilfe der H_2O-Dampfdestillation (im Kühler setzen sich hierbei Kristalle vom Schmp. 55° ab, die wahrscheinlich 2-Methoxy-3-methyl-5-chlor-benzylchlorid darstellen) hinterbleibt ein Rückstand, der in einen in Lauge unlöslichen (A) und einen in Lauge löslichen (B) Bestandteil zerlegt werden kann. Die Verbindung A kristallisiert aus Alkohol in Plättchen vom Schmp. 112° und stellt den *2,2'-Dimethoxy-3,3'-dimethyl-5,5'-dichlor-dibenzyläther* dar.

$C_{18}H_{20}O_3Cl_2$. Ber. C 60,85, H 5,68. Gef. C 61,25, H 5,72.

Der in Lauge lösliche Bestandteil B wird vorerst, um nicht umgesetztes V zu entfernen, mit 60%igem Alkohol behandelt und dann aus Methanol kristallisiert. Er (XVI) schmilzt bei 166,5°. Ausbeute 0,3 g = 9,8%.

b) Kondensation mit *$POCl_3$ in Tetrachloräthan:* Ansatz wie unter 9 a beschrieben und in der Siedehitze 1 ml $POCl_3$ zutropfen lassen. Reaktionszeit 15 Min., Aufarbeitung wie oben. Lanzetten vom Schmp. 166°, Ausbeute 1,1 g = 33,2%.

$C_{18}H_{15}O_4Cl$. Ber. C 65,36, H 4,57. Gef. C 65,55, H 4,72.

10. *2-Methoxy-3-methyl-5-chlor-benzylalkohol*

8 g 2-Hydroxy-3-methyl-5-chlor-benzylalkohol X werden in 24 ml 2 n NaOH gelöst, mit 5,8 g Dimethylsulfat versetzt und 1 Std. geschüttelt. Ausbeute 5,6 g = 66,8%. Gereinigt aus Wundbenzin, Schmp. 51,5 bis 52,5°.

$C_9H_{11}O_2Cl$. Ber. C 57,92, H 5,94. Gef. C 58,13, H 6,25.

11. *3-(2-Hydroxy-3-chlor-5-methyl-benzyl)-4-hydroxy-cumarin XIII*

In eine Aufschlämmung von 17,3 g XII und 20,3 g V in 120 ml Tetrachloräthan wird bei 50° 40 Min. hindurch HCl eingeleitet und dann 1 Std. auf 135° erhitzt. Das Kondensationsprodukt XIII kristallisiert aus Tetrachloräthan in Nadeln vom Schmp. 252 bis 253°. Ausbeute 16 g = 54%.

$C_{17}H_{13}O_4Cl$. Ber. C 64,46, H 4,14. Gef. C 64,16, H 4,19.

12. *3-(2-Acetoxy-3-chlor-5-methyl-benzyl)-4-acetoxy-cumarin*

Entsteht durch Erhitzen von 3,2 g XIII in 10,2 g Essigsäureanhydrid. Aus 80%iger Essigsäure Nadeln vom Schmp. 160 bis 161°.

$C_{21}H_{17}O_6Cl$. Ber. C 62,93, H 4,28. Gef. C 63,19, H 4,51.

13. *2-Hydroxy-3-chlor-5-methyl-benzylalkohol XII*

Eine Lösung von 71,3 g 2-Chlor-4-methyl-phenol und 24 g NaOH in 115 ml H_2O wird mit 45 ml 40%igem Formalin 24 Stdn. bei 50°, dann noch 48 Stdn. bei 30° kondensiert. Der in Form seines Na-Salzes anfallende Alkohol wird mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, in Aceton suspendiert und abgesaugt. Nach Lösen dieses Salzes in 250 ml H_2O wird mit 10%iger Essigsäure auf pH 6 eingestellt und der ölig anfallende Alkohol durch Abkühlung zur Kristallisation gebracht. Aus Wasser Nadeln vom Schmp. 30 bis 31°. Ausbeute 22,7 g = 26,4%.

$C_8H_9O_2Cl$. Ber. C 55,66, H 5,26. Gef. C 55,50, H 5,19.

14. *2-Methoxy-3-chlor-5-methyl-benzylalkohol*

5,9 g Na-Salz von XII werden in 40 ml H_2O gelöst, 1 ml 2 n NaOH und 4 g Dimethylsulfat zugefügt und 1 Std. geschüttelt. Aus Methanol-H_2O bzw. Cyclohexan lange Nadeln vom Schmp. 81°. Ausbeute 4 g = 69,4%.

$C_9H_{11}O_2Cl$. Ber. C 57,92, H 5,94. Gef. C 58,02, H 5,96.

15. *3-(4-Methoxy-benzyl)-4-hydroxy-cumarin XVII*

In eine Lösung von 2,8 g Anisalkohol in 10 ml Tetrachloräthan wird nach Zugabe von 3 g gepulvertem $CaCl_2$ bei 15° durch 20 Min. HCl eingeleitet, dann vom $CaCl_2$ abfiltriert, mit 10 ml Tetrachloräthan nachgespült, 4,8 g 4-Hydroxy-cumarin zugegeben und 25 Min. auf 130° erhitzt. Nach Abblasen des Lösungsmittels mit H_2O-Dampf behandelt man den Rückstand mit NaOH, filtriert, säuert an und trennt XVII vom nebenher entstehenden Dicumarol durch Lösen in heißem Methanol. Aus Trichloräthylen-Alkohol Nadeln vom Schmp. 185 bis 186°. Ausbeute 4,3 g = 76,8%.

$C_{17}H_{14}O_4$. Ber. C 72,33, H 5,00. Gef. C 72,32, H 4,96.

16. *1-Hydroxy-2,6-bis-(3-methylen-4-hydroxy-cumarinyl)-4-methyl-benzol XVIII*

Man löst 1,9 g p-Kresol-dialkohol und 4,5 g V in 50 ml Tetrachloräthan und leitet bei 50° 20 Min. lang HCl ein. Nach Erhitzen der Lösung auf 130° (45 Min.) fallen feine Nadeln an, die aus Tetrachloräthan kristallisieren. Plättchen vom Schmp. 254°. Ausbeute 3,7 g = 73%.

$C_{27}H_{20}O_7$. Ber. C 71,05, H 4,42. Gef. C 70,92, H 4,49.

17. *1-Acetoxy-2,6-bis-(3-methylen-4-acetoxycumarinyl)-4-methyl-benzol*

0,5 g XVIII werden mit 10 ml Essigsäureanhydrid $2^1/_2$ Stdn. zum Sieden erhitzt. Aus 80%iger Essigsäure Nadeln vom Schmp. 226 bis 227°.

$C_{33}H_{26}O_{10}$. Ber. C 68,04, H 4,50. Gef. C 68,16, H 4,57.

18. *1-Hydroxy-2,6-bis-(3-methylen-4-hydroxy-cumarinyl)-4-chlor-benzol XIX*

3,8 g p-Chlorphenol-dialkohol und 8,1 g V werden in 100 ml Tetrachloräthan suspendiert, bei 50° HCl eingeleitet (30 Min.), zum Sieden erhitzt (1 Std.) und die feinen Nadeln aus Phenylacetat gereinigt. Bei der Kristallisation aus Nitrobenzol oder Anilin tritt teilweise Zersetzung ein. Ausbeute 8,2 g = 86%. Schmp. 296° (getaucht bei 280°).

$C_{27}H_{17}O_7Cl$. Ber. C 65,48, H 3,59. Gef. C 65,39, H 3,81.

19. *1-Hydroxy-2,6-bis-(3-methylen-4-hydroxy-cumarinyl)-4-p-tert.-butyl-benzol XX*

In eine Aufschlämmung von 4,2 g p-tert.-Butylphenol-dialkohol und 8,1 g V in 100 ml Tetrachloräthan wird bei 50° HCl (30 Min.) eingeleitet, dann auf 140° erhitzt (2 Stdn.) und der kristalline Niederschlag mit heißem Alkohol gewaschen. Ausbeute 9,7 g = 63%. Aus Phenylacetat Prismen vom Schmp. 252 bis 253°.

$C_{30}H_{26}O_7$. Ber. C 72,27, H 5,26. Gef. C 72,63, H 5,45.

20. *6-tert. Butyl-8'-(3-methylen-2,4-dioxo-chromanyl)-benzpyrano-(2',3':4,3)-cumarin XXI*

Aus dem alkohol. Filtrat vom Versuch 19 kristallisiert nach dem Erkalten eine Substanz, die in verd. NaOH unlöslich ist. Aus Tetrachloräthan oder Nitrobenzol Nadeln vom Schmp. 262 bis 263°.

$C_{30}H_{24}O_6$. Ber. C 74,99, H 5,04. Gef. C 74,60, H 5,08.

XXI wird auch durch Kochen von XX (30 Min.) mit $POCl_3$ in 20,8%iger Ausbeute gewonnen.

21. *1-Hydroxy-2,4-bis-(3-methylen-4-hydroxy-cumarinyl)-6-methyl-benzol (XXII)*

In eine Suspension von 3,4 g o-Kresol-dialkohol und 8,1 g V in 100 ml Tetrachloräthan wird bei 50° innerhalb 30 Min. HCl eingeleitet und diese dann 1 Std. zum Sieden erhitzt. Als Nebenprodukt fällt Dicumarol an. Ausbeute 4,8 g = 51,6%. Aus Nitrobenzol (unter teilweiser Zers.) Nadeln vom Schmp. 272°.

Das auf die übliche Art gewonnene Triacetat, gereinigt aus 80%iger Essigsäure, schmilzt bei 138° (Nadeln, Hydrat!), aus Tetrachloräthan-Alkohol bei 226 bis 227°.

$C_{33}H_{26}O_{10}$. Ber. C 68,04, H 4,50. Gef. C 67,78, H 4,55.

22. *4,4'-Dihydroxy-5,5'-dimethyl-3,3'-bis-(3-methylen-4-hydroxy-cumarinyl)-diphenylmethan XXIII*

Nach der üblichen Vorschrift entsteht XXIII aus 3,3'-Dimethyl-4,4'-dihydroxy-diphenylmethan und 4-Hydroxy-cumarin V in 49,2%iger Ausbeute. Reaktionszeit 3 Stdn. Bei der Kristallisation aus Nitrobenzol oder Phenylacetat tritt teilweise Zersetzung ein. Aus sehr viel Tetrachloräthan-Alkohol (1 : 10) quadratische Plättchen vom Schmp. 264 bis 265°. Dieses Produkt enthält Tetrachloräthan.

$C_{35}H_{28}O_8 \cdot C_2H_2Cl_4$. Ber. C 59,69, H 4,06. Gef. C 59,27, H 4,21.

23. *Tetraacetat von XXIII*

Das Tetraacetat kristallisiert aus Toluol in Nadeln. Schmp. 221 bis 223°.

$C_{43}H_{36}O_{12}$. Ber. C 69,36, H 4,87. Gef. C 69,34, H 5,02.

Die vorliegende Arbeit wurde mit Unterstützung der *J. R. Geigy A. G.*, Basel, durchgeführt, wofür wir danken.

IR-Spektren von Isocyanaten und substituierten Harnstoffen

Von

J. Derkosch, K. Schlögl und **H. Woidich**

Aus dem II. Chemischen Institut der Universität Wien

Mit 2 Abbildungen

(Eingegangen am 6. November 1956)

Es wird über IR-Spektren von Isocyanaten und Harnstoffderivaten berichtet, die im festen Zustand und zum Teil in Lösung aufgenommen wurden. Auf Grund dieser Messungen ergibt sich, daß zwei der untersuchten Verbindungen (I und VIII), bei denen es sich um Imidazolderivate handelt, schon in Lösung eine beachtenswerte Aufspaltung in Imidazol und freies Isocyanat erleiden.

Im Zusammenhang mit einer früheren Arbeit[1] über Imidazo(1,5-c)-tetrahydro-oxopyrimidine (XII, XII a) wurden zur Klärung gewisser Konstitutionsfragen die IR-Spektren dieser und ähnlich gebauter Modellsubstanzen (I, VIII) herangezogen. Diese Modellverbindungen zeigten nun, wie wir bereits auf Grund gewisser Reaktionen, über die früher berichtet wurde[1], vermutet hatten, zufolge ihrer IR-Spektren (vgl. S. 44) schon in inerten Lösungsmitteln Aufspaltung in das Amin (Imidazol) und das freie Isocyanat. Zur Stützung für diese beachtenswerten Befunde und um die konstitutionellen Eigentümlichkeiten für eine solche Spaltung einer O=C—N-Bindung kennenzulernen, haben wir die IR-Spektren der in der Tabelle 1 erwähnten Isocyanate und der daraus abgeleiteten Harnstoffe im festen Zustand und zum Teil in Lösung gemessen. Darüber soll im folgenden berichtet werden.

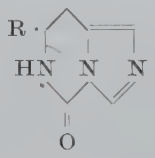
Es wurden die in der ersten Spalte (Tabelle 1) mit XIII bis XV bezeichneten Isocyanate jeweils mit den drei angeführten Aminen bzw. mit Imidazol zu den entsprechenden Harnstoffderivaten (I bis XI) umgesetzt. Die Produkte aus der Reaktion von Phenylisocyanat (XIII) mit Benzylamin und Benzylisocyanat (XIV) mit Anilin sind identisch (III).

[1] *K. Schlögl* und *H. Woidich*, Mh. Chem. **87**, 679 (1956).

Tabelle 1

Isocyanat	Umgesetzt mit			
	Imidazol	Anilin	Benzylamin	N-Methylanilin
Phenylisocyanat XIII	I	II	III	IV
Benzylisocyanat XIV	V	III	VI	VII
α-Carbäthoxybenzyl-isocyanat (N-Carbonyl-DL-phenyl-glycinäthyl-ester) XV	VIII	IX	X	XI

Wie bereits erwähnt, haben wir auch die beiden oben genannten Verbindungen, nämlich das 5-Oxo-imidazo(1,5-c)tetrahydropyrimidin (XII a) und die 7-Carbomethoxyverbindung (XII) in den Kreis unserer Betrachtungen miteinbezogen:



XII: R = $COOCH_3$
XIIa: R = H

Das Ergebnis der IR-Untersuchung ist in der Tabelle 2 zusammengefaßt, die Spektren selbst sind in den Abb. 1 und 2 wiedergegeben.

Die H-Valenzschwingung der NH-Gruppe der Harnstoffderivate liegt bei den hier untersuchten Verbindungen im festen Zustand zwischen 3290 und 3370 cm^{-1}. Eine Ausnahme davon macht die Verbindung I, welche zwei Banden bei 3240 und 3190 cm^{-1} zeigt. Die Verbindung XI, welche bei Zimmertemperatur ein Öl darstellt, zeigt neben einer im üblichen Bereich liegenden NH-Bande von 3320 noch eine zweite bei 3440 cm^{-1}. Die Verbindungen XII und XII a, die im weiteren Sinne auch noch als Harnstoffderivate aufgefaßt werden dürfen, zeigen schließlich NH-Frequenzen bei 3200 cm^{-1}.

Die Verbindungen II und IX zeigen eine Aufspaltung der NH-Frequenzen. Diese könnte in der Substanz IX von einer Verschiedenartigkeit der NH-Bindung herrühren. Für die Substanz II ist aber diese Annahme nicht zu rechtfertigen. Es kann sich dabei (II) aber sehr wohl um eine symmetrische und antisymmetrische NH-Schwingung handeln. Beide Schwingungen wären aus Symmetriegründen im IR-Spektrum erlaubt.

Wie weit die zuletzt geschilderten Annahmen für die beiden Verbindungen II und IX tatsächlich zutreffen, wurde nicht weiter unter-

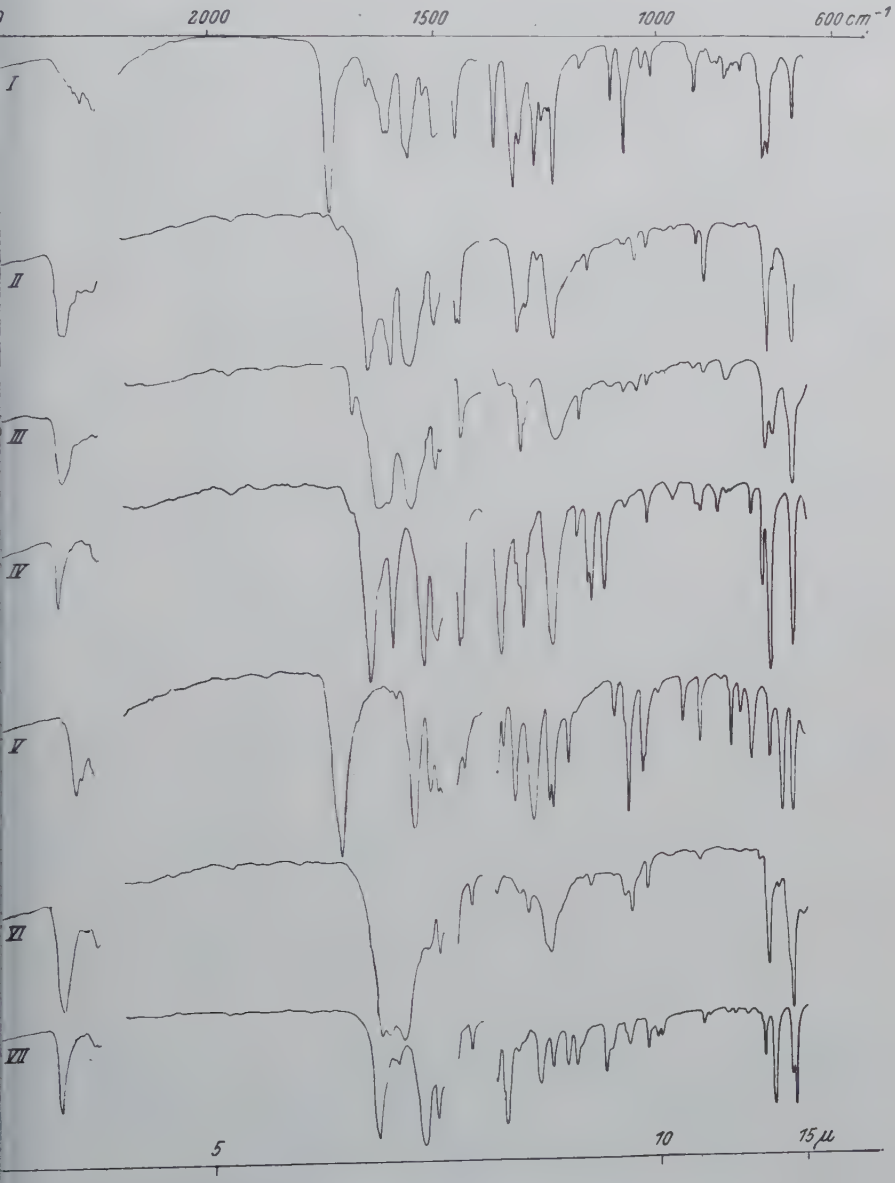
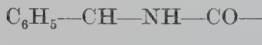
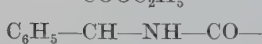


Abb. 1. IR-Spektren der Verbindungen I—VII (siehe Tabelle 1 und 2) in Nujolpaste

sucht. Bei der Verbindung XI hingegen rührt das Auftreten zweier NH-Schwingungen davon her, daß diese im flüssigen Zustand teilweise assoziiert, teilweise entassoziiert vorliegt. In Lösung (Tetrachlorkohlen-

Tabelle

Verbindung	Nr.	Zustand	ν—N—H		—N=C=O
	I	fest Nujol fl. CCl_4	3240 ?	3190	2270
C_6H_5—NH—CO—NH—C_6H_5	II	fest Nujol	3340	3300	
C_6H_5—NH—CO—NH—$CH_2C_6H_5$	III	fest Nujol	3320		
C_6H_5—NH—CO—N(CH_3)C_6H_5	IV	fest Nujol fl. CCl_4	3370 3450		
	V	fest Nujol	3220		
$C_6H_5CH_2$—NH—CO—NH—$CH_2C_6H_5$	VI	fest Nujol	3320		
	VII	fest Nujol fl. CCl_4	3360 3460		
	VIII	fest Nujol fl. CCl_4	3290		2260
	IX	fest Nujol	3360	3320	
	X	fest Nujol	3340		
	XI	fl. homog. fl. CCl_4	3440 3440	3320	
	XII	fest KBr	3190		
	XIIa	fest KBr	3200		

stoff) verschwindet die niederfrequente Bande, während die andere unverschoben bleibt.

In Lösung werden die NH-Valenzschwingungen — deren Bereich oben zu 3290 bis 3370 cm^{-1} angegeben wurde — auf etwa 3450 cm^{-1} verschoben und entsprechen damit einer Entassoziation.

Die Verbindungen XII und XII a zeigen im festen Zustand nicht nur eine Bande in der von den bisher behandelten Verbindungen abweichenden Lage bei 3200 cm^{-1}, sondern zusätzlich eine scharfe intensive Bande bei 3110 cm^{-1}, von der es fraglich bleibt, ob sie der NH- oder der CH-Gruppe des Imidazolringes zuzuschreiben ist. Das Imidazol

2

ν—C=O		ν—C=C$_{ar.}$			Amid-II-bande?		ν—C—O—C	δ—CH$_{ar.}$	γ—CH$_{ar.}$
Ester	Amid-I-bande								
	1730	1650	1610	1600	1500	1558	1522	1032	752 699
	1740								
		1652		1600	1505	1562	(1528)	1028	755 699
	1690	1635	1610		1505	1559	1525	1027	744 699
		1652	1602		1501	1534		1030	750 700
		1695	1600						
	1718	(1680)		1595	1502	1555	1520	1035?	750 699
		1630	1615		1500	1575	1525	1030	752 699
		1636	1604		1505	1535		1029	740 693
		1675		1600					
1740		1675				1553	1518	1216 1014	741 698
1731									
1748		1642	1610	1600	1500	1559	(1530)	1210 1025	746 698
1733		1633	1610		1501	1576	1531	1210 1029	758 698
1736		1669		1595	1500	(1550)		1177 1025	759 700
1737		1660	1600	1585	1500				
1751		1713							
		1724							

selbst zeigt in Lösung an dieser Stelle zumindest keine annähernd gleich intensive Bande. Auch die Annahme, daß es sich bei diesen beiden Banden (3110 und 3200 cm^{-1}) um die assoziierte und entassoziierte Form handelt, ist auszuschließen, da die höherfrequente Bande breit und diffus ist, die niederfrequente jedoch scharf; bei Annahme eines Assoziationsgleichgewichtes sollte es jedoch umgekehrt sein. Auch die Schmelzpunkte der beiden Verbindungen von über 150° lassen eigentlich im festen Zustand bei Zimmertemperatur kein Assoziationsgleichgewicht erwarten. Wir möchten annehmen, daß es sich bei den Verbindungen XII und XII a im festen Zustand um eine cis-Assoziation im Sinne von

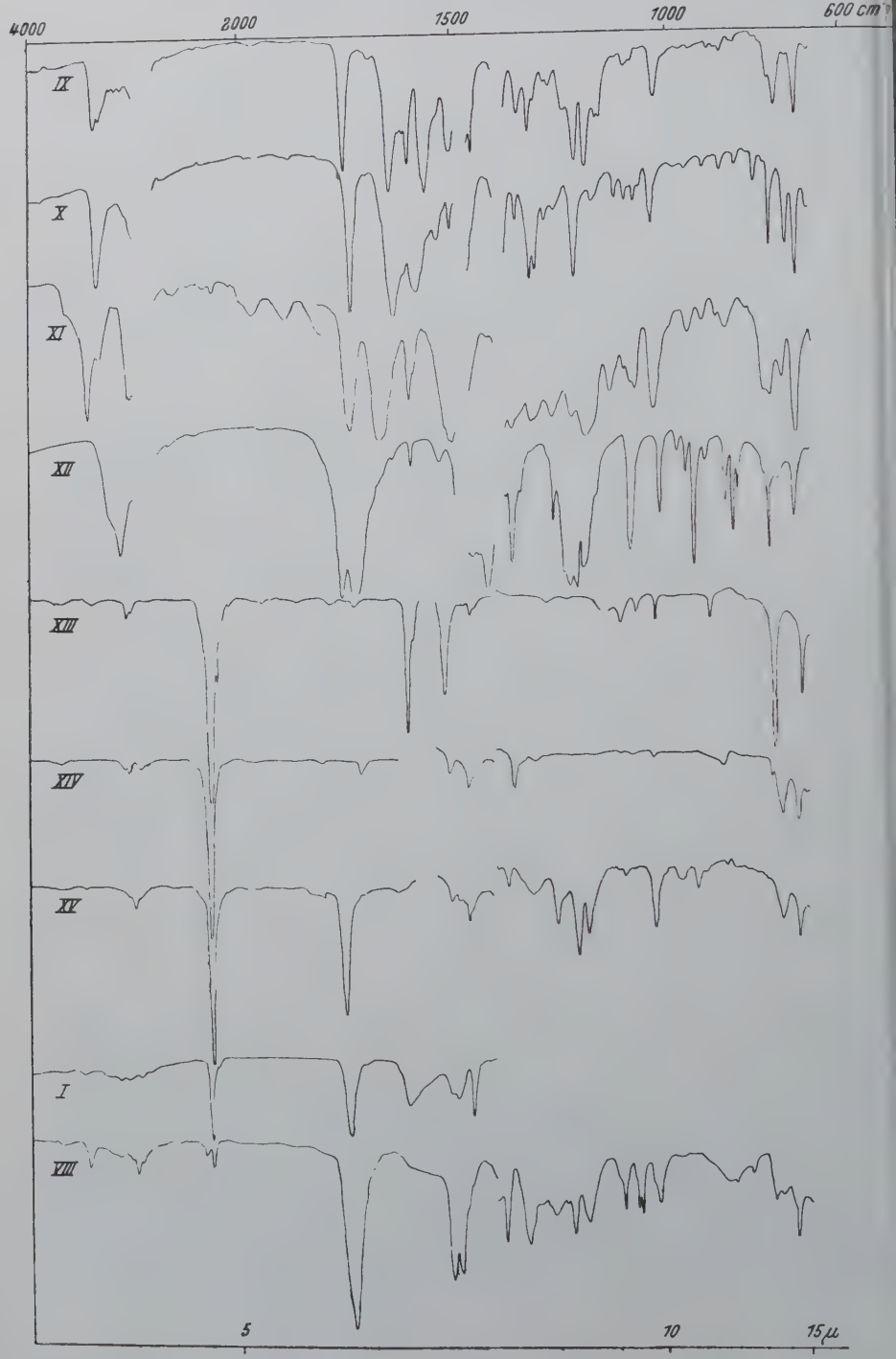
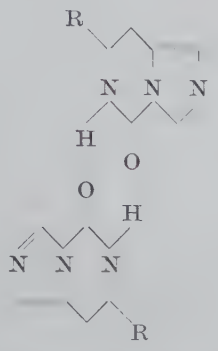


Abb. 2. IR-Spektren der Verbindungen IX—XII (siehe Tabelle 1 und 2) in Nujolpaste, XIII—XV (vgl. Tabelle 1) in CCl_4 sowie von I und VIII (vgl. Tabelle 1 und 2) in CCl_4

Darmon und *Sutherland*[2] handelt. Eine solche ist durch den starren Einbau der Amidgruppe in den Pyrimidinring gegeben und wäre wie folgt zu formulieren:



Alle hier untersuchten Verbindungen mit der Gruppierung $\diagdown N—\overset{\overset{O}{\|}}{C}—N\diagup$ zeigen bei 1630 bis 1730 cm^{-1} eine intensive Bande, die Amid-I-Bande, welche einer C=O-Gruppe zuzuschreiben ist. *Richards* und *Thompson*[3], *Lacher*[4] sowie *Randall*[5] u. a. haben bei Amiden darauf hingewiesen, daß elektronenanziehende Substituenten am N die Frequenz der CO-Bindung erhöhen. Diese Annahme fand außerdem in jüngster Zeit durch *Otting*[6] eine Stütze, der zeigen konnte, daß bei reaktionsfähigen N-Acylverbindungen, wo der N in ein stark elektrophiles, aromatisches System eingebaut ist, die ν-CO-Frequenz zu noch höheren Werten verschoben wird. Ähnliche Zusammenhänge lassen sich auch bei den von uns untersuchten Verbindungen erkennen.

In den Verbindungen II und IV können die einsamen Elektronenpaare beider Stickstoffatome anteilig am mesomeren System des Ringes werden. Dieser stark elektrophile Charakter des Phenylrestes führt zu einer Verschiebung der C=O-Frequenz von zirka 20 cm^{-1} gegenüber jenen Verbindungen, wo keines oder nur eines der Stickstoffatome einen stark elektronegativen Substituenten trägt. Dabei scheint es, wie ein Vergleich der Verbindungen II mit IV und III mit VII zeigt, daß eine zusätzliche Substitution am aktivierten Stickstoffatom durch eine CH_3-Gruppe nur wenig Einfluß hat. Die Frequenzen der CO-Gruppe

[2] *S. E. Darmon* und *G. B. B. M. Sutherland*, Nature **164**, 440 (1949).

[3] *R. E. Richards* und *H. W. Thompson*, J. Chem. Soc. London **1947**, 1248.

[4] *J. R. Lacher*, *G. G. Olson* und *J. D. Park*, J. Amer. Chem. Soc. **74**, 5578 (1952).

[5] *Randall*, *Fowler*, *Fuson* und *Dangl*, Infrared Determination of Organic Structures. New York. 1949.

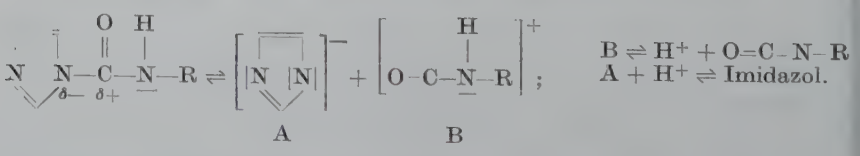
[6] *W. Otting*, Chem. Ber. **89**, 1940 (1956).

werden durch eine solche Substitution nicht verändert. Auffallend ist dabei, daß erst die Substitution an den beiden Stickstoffatomen durch elektrophile Reste zu einer wesentlichen Verschiebung der CO-Frequenz führt. Liegen doch die CO-Frequenzen der Verbindungen III, VI, VII, IX und X im Bereich von 1630 bis 1642 cm^{-1}, obwohl sich die Elektronegativität der Substituenten in der Reihe der genannten Verbindungen teilweise stark ändert. Erst bei aromatischer Substitution an beiden N-Atomen tritt eine starke Verschiebung auf 1652 cm^{-1} ein.

Die CO-Frequenz der Verbindung XI fällt anscheinend etwas aus dem Rahmen dieser Betrachtungen. Doch stellt diese Verbindung bei Zimmertemperatur ein Öl dar, ist also weniger assoziiert als die übrigen im festen Zustand untersuchten Verbindungen, wofür im übrigen auch die bereits diskutierte Aufspaltung der NH-Frequenz spricht. Die Verschiebung der C=O-Frequenz der Amide beim Übergang vom festen Zustand zur Lösung beträgt zirka 40 cm^{-1}, in Größe und Richtung eine weitere Stütze für den Übergang der assoziierten in die entassoziierte Form beim Phasenwechsel. Nimmt man für die Verbindung XI ähnliche Verhältnisse an, so liegt die Frequenz der Amid-I-Bande dieser Verbindung nicht außerhalb des Erwartungsbereiches. Daß bei XI im flüssigen Zustand mindestens eine teilweise Entassoziation eingetreten ist, wird noch weiter durch die Lage dieser Bande gestützt, die allerdings bei 1660 cm^{-1} etwas tief liegt.

Wird jedoch ein Stickstoffatom der Harnstoffgruppierung in ein elektronenanziehendes System direkt eingebaut, so steigt die C=O-Frequenz bis über 1700 cm^{-1} in den Verbindungen I und V und auf immerhin 1675 cm^{-1} in der Verbindung VIII. Zugleich damit tritt auch eine Tendenz zur Aufspaltung der OC—N-Bindung auf. Die C=O-Frequenz dieser Verbindungen steht aber in keinem direkten Zusammenhang mit der Aufspaltungstendenz der OC—N-Bindung.

Für eine solche Aufspaltung wurde im Sinne einer allgemeinen Formulierung von *Staab*[7] folgender Mechanismus angenommen[1]:



Wohl begünstigt der stark elektronegative Charakter des Imidazolringes und die damit verbundene Stabilität des Anions A die Spaltung in A und B; zum völligen Zerfall ist aber weiters auch eine durch Resonanz ermöglichte Stabilität des Kations B erforderlich, die durch geeignete,

[7] *H. A. Staab*, Chem. Ber. 89, 1927 (1956).

die Resonanzmöglichkeiten fördernde Substituenten (R = Phenyl oder $C_6H_5CHCOOC_2H_5$) erreicht wird.

Im festen Zustand ist nun zufolge der Assoziation über die H-Atome des Stickstoffatoms (intermolekulare H-Brücken) die Protonenbeweglichkeit im Ion B stark eingeschränkt, es kommt lediglich zu einer Polarisierung und damit zu einer Verschiebung der CO-Frequenz nach höheren Lagen (vgl. *Otting*[6]). Erst in Lösung, wo das Proton in B wegen Zurückdrängung der Assoziation freier beweglich wird, kann das Gleichgewicht weiter bis auf Seite des Isocyanates verschoben werden. Daß die Assoziation eine entscheidende Bedeutung besitzt, wird durch den Umstand gestützt, daß thermisch der Zerfall ebenfalls bis zum Isocyanat fortschreitet[8]. Bei unsymmetrisch substituierten Harnstoffen führt nun diese Polarisierung so weit, daß Umamidierung beobachtet werden kann[1], thermisch sogar Aufspaltung bis zum Isocyanat[9].

Die erwähnte Polarisierung vermindert aber durch die positive Ladung am Carbonyl-Kohlenstoffatom die Tendenz der CO-Bindung zur Aufrichtung derselben, die CO-Gruppe erhält mehr Doppelbindungscharakter und dadurch wird die Frequenz erhöht. Bei den symmetrischen Harnstoffderivaten kann wohl ebenfalls eine Polarisierung der OC—N-Bindung stattfinden, aber es kann kaum zu einer Umamidierung kommen, da beide Seiten der Harnstoffgruppierung völlig gleichberechtigt sind. Ebensowenig tritt unter normalen Bedingungen eine Aufspaltung der OC—N-Bindung ein. Auch liegen die CO-Frequenzen symmetrisch substituierter aromatischer Harnstoffderivate höher (zirka 1650 cm^{-1}) als jene der fettaromatisch substituierten (benzylsubstituierten).

An dieser Stelle sei auch kurz erwähnt, daß solche unsymmetrisch substituierte Harnstoffderivate teilweise als Herbicide wirksam sind[10]. Möglicherweise ist diese Wirksamkeit auf eine solche Umamidierung bzw. Abspaltung von Isocyanaten, welche sicher sofort weiter wirksam sind, zurückzuführen.

Die Resonanzmöglichkeit im Ion B nimmt nun für den Substituenten R in der Reihe R = Phenyl-, Phenyl—CH—COOR, Phenyl—CH_2— ab und damit auch die Tendenz zur Aufspaltung der OC—N-Bindung. Da aber die Polarisierung der OC—N-Bindung in den Molekülen und die Resonanzstabilisation im Ion B keineswegs parallel verlaufen, so ist auch keine direkte Beziehung zwischen der Lage der CO-Frequenz und der Tendenz zur Aufspaltung zu erwarten.

[8] *R. A. Henry* und *W. M. Dehn*, J. Amer. Chem. Soc. **71**, 2297 (1949).
[9] *T. Mukaiyama* u. a., Bull. Chem. Soc. Japan **29**, 51, 54 (1956); J. Amer. Chem. Soc. **78**, 1946 (1956).
[10] A. P. 2728654, 2723192/3, 2726150, 2729677, 2734911; Chem. Zbl. **1956**, 9016, 9839, 10105.

Die Amide I, III und V lassen neben einer starken Bande, die der CO-Gruppe zuzuschreiben ist, auch eine schwache Bande (1650 bis 1690 cm^{-1}) erkennen. Der Lage nach dürfte es sich kaum um eine C=C-Frequenz handeln und wir können keine Zuordnung für diese Bande treffen.

Wie bereits berichtet[1] und eingangs erwähnt, zeigt die Verbindung I bereits beim Schmelzen eine Aufspaltung in Phenylisocyanat (und Imidazol). Für die Harnstoffe I und VIII konnte diese Aufspaltung auch bei Zimmertemperatur in CCl_4- und $CHCl_3$-Lösung nachgewiesen werden. Denn, wie Tabelle 2 zeigt, traten bei 2270 (I) bzw. 2260 cm^{-1} (VIII) starke Banden auf, die der Lage nach als Isocyanatbanden (N=C=O-Schwingung) anzusprechen waren.

Zum Vergleich und als Beweis für diese Zuordnung wurden die reinen Isocyanate aufgenommen, die in CCl_4-Lösung folgende starke Banden zeigten: XIII: 2210, 2270 und 2290 (Schwerpunkt bei 2270), XIV: 2270 und XV: 2260 cm^{-1}.

Bei keinem der übrigen untersuchten Harnstoffe (Tabellen 1 und 2) konnte (in Chloroformlösung) eine solche Aufspaltung zum Isocyanat beobachtet werden, was auch im Einklang mit den oben angeführten theoretischen Überlegungen (vgl. S. 42) steht.

Während bei den Verbindungen XIV und XV nur scharfe Einzelbanden auftreten, spaltet die N=C=O-Frequenz des Phenylisocyanates (XIII) in drei Banden auf. Um sicher zu sein, daß diese Aufspaltung reell ist, haben wir das Phenylisocyanat auch mit Flußspatoptik aufgenommen. Es dürfte sich bei der Aufspaltung um ein Resonanzphänomen handeln, doch scheint der Einfluß der Konjugation des Phenylrestes im Phenylisocyanat nur gering zu sein, da, abgesehen von der Aufspaltung, der Bandenschwerpunkt bei 2270 cm^{-1} liegt. Eine starke Bande der Isocyansäure liegt bei 2274 cm^{-1} *(Bellamy*[11]*)*.*

Im Bereich von 1600 bis 1500 cm^{-1} tritt bei allen untersuchten Verbindungen eine Reihe mehr oder weniger starker Banden auf, die teils den aromatischen C=C-Schwingungen zuzuordnen sind, teils aber der Amid-II-Bande zugeschrieben werden müssen. Während die Zuordnung der C=C-Schwingungen (1615 bis 1500 cm^{-1}) in der Tabelle 2 noch

[11] *L. J. Bellamy (W. Brügel)*, Ultrarot-Spektrum und chemische Konstitution. Darmstadt: Verlag Steinkopff. 1955.

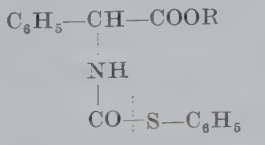
* Nach Abschluß unserer Arbeit erhielten wir Kenntnis von einer Arbeit über die IR-Absorption der Isocyanatgruppe von *H. Hoyer* [(Chem. Ber. **89**, 2677 (1956)]. Das von uns angegebene 1. Nebenmaximum bei 2210 cm^{-1} wird darin nicht angeführt. Wir halten es auch für möglich, daß diese Bande in keinem ursächlichen Zusammenhang mit der Isocyanatgruppe steht, sondern einer Ober- oder Kombinationsschwingung zukommt. *Hoyer* macht aber auch Resonanzphänomene für die Aufspaltung der Isocyanatfrequenz im Phenylisocyanat wahrscheinlich.

einen hohen Grad von Sicherheit besitzt, ist eine Zuordnung, geschweige denn Deutung der anderen Banden (1576 bis 1518 cm^{-1}) in diesem Gebiet weitaus schwerer zu treffen. In der Tabelle 2 sind bei fast allen Verbindungen für diesen Bereich 2 Banden angeführt. Den Literaturangaben[11] zufolge wäre eher die höherfrequente Bande der beiden als Amid-II-Bande anzusprechen. Eine Entscheidung, ob es sich um eine δ-NH-Schwingung, eine δ-C—N-Schwingung oder eine Kombinationsschwingung handelt, ist bei dem komplexen Charakter der Spektren nicht möglich. Die prinzipiell denkbare Möglichkeit, beide Banden dieses Gebietes als Amid-II-Bande zu deklarieren, ist recht unwahrscheinlich. Unabhängig davon, welche Schwingungsart man als für die Amid-II-Bande verantwortlich annimmt, tritt manchmal nur eine Bande auf bzw. ist bei den Verbindungen II und VI, also symmetrischen Verbindungen, eine so weite Aufspaltung der Amid-II-Bande schwer zu verstehen. Wir neigen daher auch der Meinung zu, daß die höherfrequente, intensivere Bande der Amid-II-Bande zuzuschreiben ist, ohne einer Deutung der Bande nähertreten zu wollen.

Erwartungsgemäß lassen die Verbindungen VIII bis XI die C—O—C-Schwingung der Estergruppe um 1200 cm^{-1} erkennen. Das Abweichen des Wertes für die Verbindung XI dürfte wieder auf den unterschiedlichen Aggregatzustand zurückzuführen sein.

Der Vollständigkeit halber sind in der Tabelle 2 noch die CH-Deformationsschwingungen des Benzolringes angeführt. Besonders die Schwingung um 1030 cm^{-1} liegt innerhalb eines engen Bereiches. Die „out of plane"-Schwingungen der hier durchwegs monosubstituierten Benzolringe ergeben keinerlei neue Gesichtspunkte.

Im Rahmen dieser Arbeit haben wir auch eine Verbindung der Formel



untersucht[1]. Die außerordentlich leichte Amidierbarkeit dieser Verbindung im Zusammenhang mit ihrer beschränkten Stabilität ließ die Vermutung auftauchen, daß auch hier eine Aufspaltung der C—S-Bindung und damit Isocyanatbindung in Lösung auftritt. Diese konnte nicht beobachtet werden, offenbar ist die Elektronenaffinität der S-Phenylgruppe zumindest nicht größer als der N-(CH_3)-Phenylgruppe (XI). Die Substanz zeigt bei 1660 cm^{-1} im festen Zustand und bei 1700 cm^{-1} in Lösung die Amid-I-Bande.

Experimenteller Teil

Darstellung der Isocyanate. Phenylisocyanat (XIII) wurde durch Destillation unter Stickstoff gereinigt, Benzylisocyanat (XIV) konnte in fast quantitativer Ausbeute durch Behandeln von Benzylaminhydrochlorid mit Phosgen in Toluol bei 140° und Vakuumdestillation ($Sdp._{17}$: 95°) erhalten werden und XV wurde nach *Goldschmidt* und *Wick*[12] dargestellt.

Zur *Darstellung der Harnstoffe* (Tabelle 1) wurden die entsprechenden Isocyanate mit molaren Mengen Anilin, Benzylamin und N-Methylanilin in absol. Benzol umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgte durch Abdampfen des Lösungsmittels — nachdem nach Abklingen der exothermen Reaktion noch $^1/_2$ Std. am Wasserbade erhitzt worden war — und Umkristallisieren des Rückstandes bis zum konstanten Schmp.

Harnstoff: IX[12], X[1]; XI: $Sdp._{0,01}$: 140 bis 150° (Kugelrohr).
$C_{18}H_{20}O_3N_2$. Ber. N 8,97. Gef. N 8,62.

Die Umsetzung mit Imidazol erfolgte durch Erhitzen mit einem 10%igen Überschuß des Isocyanates ohne Lösungsmittel (1 Std. Wasserbad). Aufgearbeitet wurde durch Verdünnen mit absol. Benzol, wobei I[1] und V sofort kristallisierten, während VIII[1] destilliert und aus Äther umkristallisiert wurde.

V: Schmp. 124 bis 127° (aus Benzol).

$C_{11}H_{11}ON_3$. Ber. C 65,67, H 5,51. Gef. C 65,77, H 5,64.

Die *IR-Aufnahmen* wurden teils mit einem *Perkin-Elmer*-Spektrometer, Modell 112 (mit Flußspatoptik), teils mit einem Doppelstrahler *Perkin-Elmer* 21[13] (mit Kochsalzoptik) ausgeführt. Die Festkörperaufnahmen wurden nur teilweise in KBr aufgenommen, größtenteils in Nujolpaste, weshalb in den Abbildungen der Bereich der Nujolabsorption nicht gezeichnet wurde.

Dem Vorstand unseres Institutes, Herrn Prof. Dr. *F. Wessely*, danken wir bestens für wertvolle Hinweise bei der Abfassung des Manuskriptes.

[12] *St. Goldschmidt* und *M. Wick*, Ann. Chem. **575**, 217 (1952).

[13] Frau Dir. Dr. *Lasch* von der Bundesanstalt für chemische und pharmazeutische Untersuchungen, Wien, haben wir auch an dieser Stelle für die freundliche Erlaubnis zur Benützung eines *Perkin-Elmer*-Spektrometers 21 bestens zu danken.

Über 1,2-Di-α-pyridyl-1,2-diphenyläthan

Von

R. Haberl und **J. Derkosch**

Aus dem I. und II. Chemischen Institut der Universität Wien

Mit 1 Abbildung

(Eingegangen am 6. November 1956)

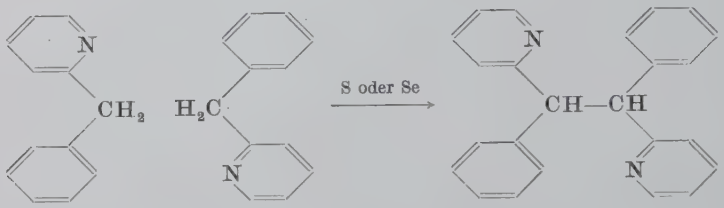
1,2-Di-α-pyridyl-1,2-diphenyläthan wurde durch Dehydrierung von 2-Benzylpyridin mit Schwefel oder Selen dargestellt. Seine Konstitution wird durch C-, H-, N-Mikroanalyse, Molgewichtsbestimmung und Untersuchung des UV-Spektrums der Verbindung im Vergleich mit denen ähnlicher Substanzen bewiesen.

In ihrer Arbeit über das photochemische Verhalten von Pyridin, 2-Benzylpyridin, Papaverin und einigen Derivaten dieser Verbindungen untersuchten *A. Müller* und *M. Dorfman*[1] auch die Photooxydation von 2-Benzylpyridin. Durch Bestrahlung mit langwelligem UV-Licht erhielten sie 2-Benzoylpyridin und als Nebenprodukt — wie die Autoren vermuten — unter Kondensation zweier Moleküle des Ausgangsstoffes in geringer Menge 1,2-Di-α-pyridyl-1,2-diphenyläthan (I) vom Schmp. 220 bis 221°. Als Konstitutionsbeweis wird nur das Ergebnis einer CH-Analyse angegeben, das aber mit den theoretisch zu erwartenden Werten z. B. beim C-Wert um ein Absolutprozent differiert. Die Autoren selbst führen diese Abweichung auf eine Verunreinigung ihres Produktes mit 2-Pyridylphenylpinakon zurück.

Wir selbst haben im Rahmen anderer Untersuchungen die Umsetzung von 2-Benzylpyridin mit Schwefel durchgeführt. Dabei erhielten wir in sehr geringer Menge I mit einem Schmp. von 244 bis 245°. In etwas besserer Ausbeute bekommt man die Verbindung, wenn man anstatt Schwefel Selen verwendet.

[1] Mh. Chem. 65, 411 (1935).

Es werden in dieser Reaktion also 2 Moleküle 2-Benzylpyridin durch Schwefel oder Selen intermolekular zu I dehydriert.



(I)

Eine mögliche Dehydrierung zu Azafluoren oder Diazafluorenyl konnte nicht beobachtet werden.

Als Strukturbeweis führen wir folgendes an:

1. Die Werte der C-, H-, N-Mikroanalyse unserer Verbindung und ihres Pikrats stimmen mit den theoretisch zu erwartenden überein. Hätte unsere Verbindung die Struktur eines Azafluorens, müßte dies im H-Wert zum Ausdruck kommen.

2. Bei der Molgewichtsbestimmung nach der Methode von *Rast* erhielten wir mit Kampfer als Lösungsmittel Werte von 248 und 250, mit Borneol 261. Die Abweichung vom theoretischen Wert (366) um zirka 25% führen wir darauf zurück, daß die Verbindung bei den verhältnismäßig hohen Temperaturen des Mischschmp. (zirka 170°) nicht mehr ganz beständig ist. Dagegen ergab die Molgewichtsbestimmung in Tetrahydro-α-dicyclopentadien-on-(3)[2] (Schmp. 101°) mit der Theorie übereinstimmende Werte von 329 und 342.

3. Um einen weiteren Beweis zu bringen, daß die Verbindung I die Konstitution eines 1,2-Di-α-pyridyl-1,2-diphenyläthans und nicht die eines Azafluorens oder Diazafluorenyls besitzt, wurde das Spektrum von I in Alkohol aufgenommen. Zum Vergleich wurden die Spektren von Diphenylmethan, 1,1,2,3-Tetraphenyläthan, 2-Benzylpyridin, Fluoren, Difluorenyl und Azafluoren herangezogen. Die Spektren von Diphenylmethan[3], 1,1,2,2-Tetraphenyläthan[4, 5], Fluoren[6] und Azafluoren[6] waren in der Literatur bereits beschrieben.

Das Tetraphenyläthan wurde bereits von *Arends*[4] in Chloroform gemessen. Er fand nur eine Hauptbande bei 262 mμ ($\log \varepsilon = 3{,}16$). Im Gegensatz dazu weist das von *Kortüm* und *Dreesen*[5] in Cyclohexan ermittelte Spektrum zwei Maxima bei 270,5 und 263,5 mμ auf. Um eine sichere Ver-

[2] *J. Pirsch*, Mh. Chem. **85**, 162 (1954).

[3] Mme. *Ramart-Lucas* und *M. J. Hock*, Bull. Soc. chim. France [5] **2**, 1376 (1935).

[4] *B. Arends*, Ber. dtsch. chem. Ges. **64**, 1936 (1931).

[5] *G. Kortüm* und *G. Dreesen*, Ber. dtsch. chem. Ges. **84**, 182 (1951).

[6] *G. R. Clemo* und *D. G. I. Felton*, J. Chem. Soc. London **1952**, 1658.

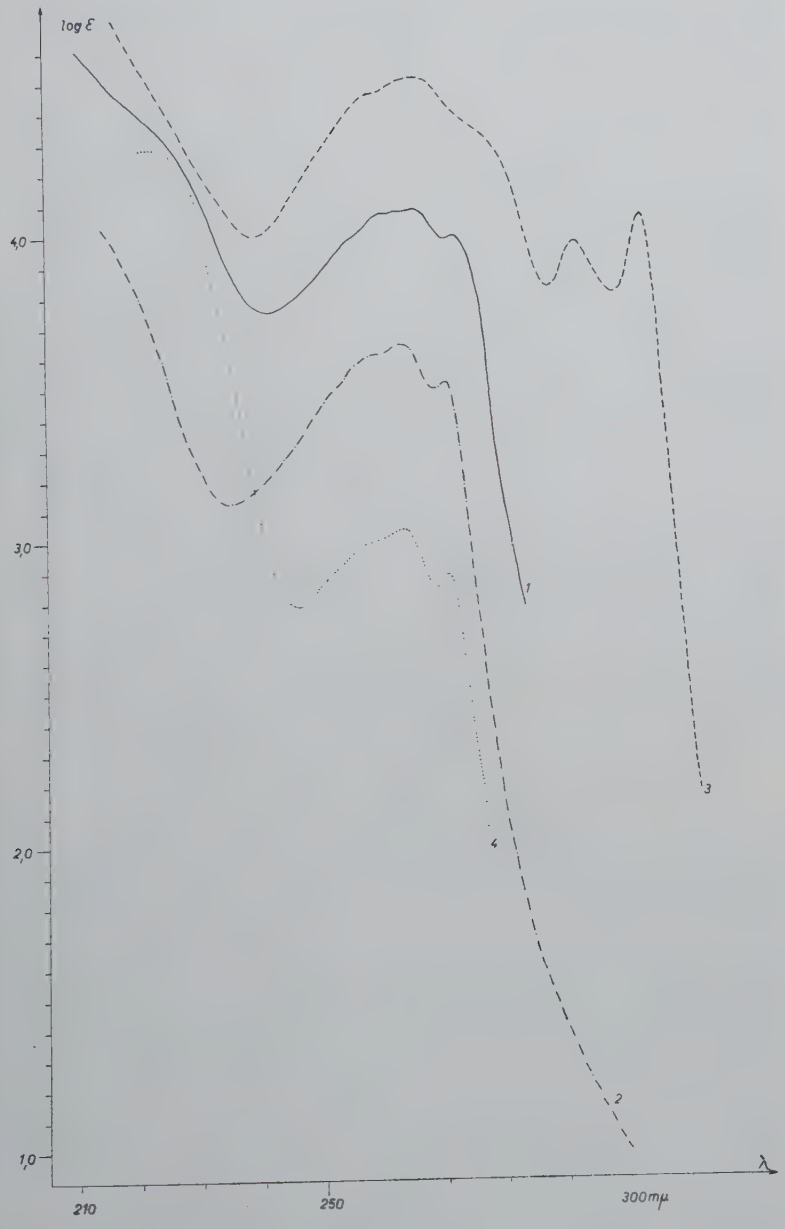


Abb. 1. Absorptionsspektren in alkoholischer Lösung. 1 = 1,2-Di-α-pyridyl-1,2-diphenyläthan; 2 = 2-Benzylpyridin; 3 = Difluorenyl; 4 = 1,1,2,2-Tetraphenyläthan.

gleichbasis zu besitzen und um mögliche — wenn auch kaum plausible — Lösungsmitteleinflüsse auf das Spektrum des Tetraphenyläthans auszuschließen, wurde die Substanz von uns erneut in Alkohol gemessen.

Die Spektren von 2-Benzylpyridin und Difluorenyl wurden von uns erstmals gemessen.

Ein Teil der Spektren ist in Abb. 1 wiedergegeben. In der Tabelle 1 sind die Maxima (Wellenlänge und Extinktion) der untersuchten Verbindungen sowie sämtliche zu Vergleichszwecken herangezogenen Literaturwerte angeführt. Vergleicht man die Extinktionskoeffizienten der Hauptmaxima von Diphenylmethan mit jenem des Tetraphenyläthans, den des Benzylpyridins mit jenem des Dipyridyldiphenyläthans und schließlich den des Fluorens mit jenem des Difluorenyls, so erkennt man, daß die Extinktionskoeffizienten der Bisverbindungen erwartungsgemäß in erster Näherung um den Faktor 2 größer sind als die der nichtkondensierten Verbindungen.

Tabelle 1

Diphenylmethan	268,5 mμ	log ε =		2,61	260 mμ	log ε =		2,70
1,1,2,2-Tetraphenyläthan	270,5			2,91	263			3,05
2-Benzylpyridin	270			3,54	262,5			3,67
1,2-Di-α-pyridyl-1,2-diphenyläthan	272			4,01	265			4,10
Fluoren	301	3,98	290	3,87	(271)*	4,15	262	4,27
Difluorenyl	302,5	4,09	291,5	3,99	(275,5)	4,36	265,5	4,53
Azafluoren	297	3,99	286	4,04	(275)	4,02	267	4,22

Die Spektren der Verbindungen, die nicht zwei direkt verknüpfte aromatische Ringe besitzen, ähneln alle dem Diphenylmethan und weisen nur eine gering ausgeprägte Schwingungsstruktur auf. Der Ersatz eines bzw. zweier Benzolringe durch einen bzw. zwei Pyridinringe ist nur von sehr geringem Einfluß auf den spektralen Charakter der Verbindungen. Hingegen besitzen Verbindungen mit einer Direktbindung zweier aromatischer Ringsysteme ein ausgeprägtes spektrales Verhalten und ähneln dem Fluoren. Die deutlicher ausgeprägte Schwingungsstruktur ist nach *Kortüm* und *Dreesen*[5] leicht aus dem starren Molekülbau und der damit erhöhten Lebensdauer angeregter Zustände erklärlich.

Da sowohl 1,2-Di-α-pyridyl-1,2-diphenyläthan als auch 2-Benzylpyridin und 1,1,2,2-Tetraphenyläthan im Gegensatz zu Fluoren bzw. Azafluoren und Difluorenyl in ihrem UV-Spektrum kurzwelligere Maxima und schwächere Schwingungsstrukturen aufweisen, erscheint uns der Konstitutionsbeweis von I auch aus seinem spektralen Verhalten erbracht.

* Eingeklammerte Wellenlängenwerte bedeuten Inflexionen.

Experimenteller Teil

1,2-Di-α-pyridyl-1,2-diphenyläthan

a) *Durch Dehydrierung von 2-Benzylpyridin mit Schwefel:* 2,0 g 2-Benzylpyridin und 0,38 g Schwefel wurden zuerst während 1 Std. auf 200° erhitzt, wobei eine schwache H_2S-Entwicklung eintrat. Anschließend wurde während 5 Stdn. auf 250° erhitzt; hierbei wurde die H_2S-Entwicklung bedeutend stärker. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde mit verd. HCl ausgekocht, der Auszug alkalisch gemacht und ausgeäthert. Der Ätherextrakt wurde mit Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abdampfen des Äthers hinterblieb eine geringe Menge von Kristallen, die in wenig Öl eingebettet waren. Sie wurden auf Ton abgepreßt, aus wenig Benzin, Sdp. 120 bis 180°, umkristallisiert und im Hochvak. sublimiert (130 bis 140°/0,005 Torr). Schmp. 244 bis 245°. Farblose Kristalle.

b) *Durch Dehydrierung von 2-Benzylpyridin mit Selen:* 4,0 g 2-Benzylpyridin wurden mit 2,0 g Selen in einem 50-ml-Rundkolben, der halb mit grobem Quarzsand gefüllt war (Quarz und Selen wurden trocken vermischt), 8 Stdn. auf 275° erhitzt. Dabei trat H_2Se-Entwicklung ein. Hierauf wurde nochmals 1,0 g Selen hinzugefügt und das Erhitzen weitere 8 Stdn. fortgesetzt, bis fast keine H_2Se-Entwicklung mehr stattfand. Das Reaktionsgemisch wurde dann portionenweise mit zusammen 150 ml verd. HCl ausgekocht und die Extrakte filtriert. Die vereinigten Filtrate wurden alkalisch gemacht, mit Äther ausgeschüttelt, der Ätherextrakt mit Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde im Kugelrohr vom nicht umgesetzten Benzylpyridin befreit (80 bis 90°/0,01 Torr). Der verbleibende Rückstand wurde auf Ton abgepreßt, mit wenig Alkohol gewaschen, aus wenig Benzin, Sdp. 120 bis 180°, umkristallisiert und anschließend im Hochvak. sublimiert (130 bis 140°/0,005 Torr). Ausbeute 0,15 g. Schmp. 244 bis 245°.

$C_{24}H_{20}N_2$. Ber. C 85,68, H 5,94, N 8,33.
Gef. C 85,65, 85,49, H 6,07, 6,11, N 8,36, 8,42.

Pikrat: Aus Alkohol. Zersp. 252 bis 255°.

$C_{36}H_{26}O_{14}N_8$. Ber. C 54,41, H 3,30.
Gef. C 54,38, 54,67, H 3,37, 3,37.

UV-Spektren: Die Spektren wurden mit einem *Beckman*-Spektralphotometer DU gemessen.

Herrn Prof. Dr. *O. Hromatka*, in dessen Abteilung die Arbeit durchgeführt wurde, danken wir für die Förderung der Untersuchungen.

Sämtliche Analysen wurden von Herrn Dr. *W. Padowetz* im Mikroanalytischen Laboratorium des I. Chemischen Institutes der Universität Wien ausgeführt.

Untersuchungen über die Hemmung der Ureaseaktivität durch sulfonierte Polygalacturonsäuren

Von

E. Kaiser und **L. Herbst**

Aus dem Medizinisch-chemischen Institut der Universität Wien

Mit 2 Abbildungen

(Eingegangen am 8. November 1956)

Die Ureaseaktivität wird durch sulfonierte Polygalacturonsäuren kompetitiv gehemmt, während nichtsulfonierte Polygalacturonsäuren wirkungslos sind. Die Hemmung zeigt eine weitgehende Abhängigkeit vom pH des Versuchsansatzes. Auf der sauren Seite des isoelektrischen Punktes der Urease (etwa pH 5,0) ist die Hemmung deutlich ausgeprägt und verschwindet selbst bei hohen Konzentrationen des Inhibitors, wenn das pH des isoelektrischen Punktes überschritten wird. Ein Einfluß des Molekulargewichtes war nicht festzustellen.

Taubmann und *Winkler*[1] haben seinerzeit auf die blutgerinnungshemmende Wirkung von sulfonierten Polygalacturonsäuren hingewiesen. Die Stärke der Wirkung war vom Molekulargewicht der Substanz abhängig, und zwar nimmt die Antikoagulanswirkung bis zu einem Durchschnittsmolekulargewicht von etwa 50000 zu, um sich dann nur mehr wenig zu ändern. *Kaiser* und *Winkler*[2] haben auf Grund verschiedener früherer Untersuchungen[3, 4] den Einfluß der genannten Substanzen auf das Hyaluronsäure-Hyaluronidase-System untersucht und sind zu dem Ergebnis gekommen, daß die sulfonierten Polysaccharide (Polygalacturonsäuren) ebenso wie Heparin oder sulfonierte Hyaluronsäure das Hyaluronsäure-Hyaluronidase-System kompetitiv hemmen, das heißt, es zeigte sich eine deutliche Abhängigkeit der Hemmwirkung von der Substrat-

[1] *G. Taubmann* und *G. Winkler*, Klin. Wschr. **29**, 196 (1951).
[2] *E. Kaiser* und *G. Winkler*, Arzneimittelforsch. **5**, 322 (1955).
[3] *M. Pantlitschko* und *E. Kaiser*, Biochem. Z. **322**, 137 (1951).
[4] *E. Kaiser*, Mem. Inst. Butantan **25**, 35 (1953).

konzentration, und zwar derart, daß die Hemmung bei steigender Substratkonzentration abnimmt. Ähnliche Ergebnisse erhielten wir auch bei Untersuchung des Einflusses der genannten Substanzen auf die Amylaseaktivität[5].

Wills und *Wormall*[6] haben vor einiger Zeit den Einfluß von Suramin auf die Ureaseaktivität untersucht und sind hierbei auf interessante reaktionskinetische Phänomene gestoßen. Es zeigte sich, daß die Ureaseaktivität durch Suramin[7], einer negativ geladenen Substanz, deutlich gehemmt wird. Die Hemmung war weitgehend vom pH des Reaktionsmilieus abhängig, und zwar in dem Sinne, daß der saure Inhibitor nur bei pH-Werten auf der sauren Seite des isoelektrischen Punktes der Urease wirksam war, wo das Ferment als Kation vorliegt und der Inhibitor mit dem kationisch geladenen Eiweißkörper reagiert. Auf der alkalischen Seite des isoelektrischen Punktes ließ sich, selbst bei Verwendung hoher Inhibitorkonzentrationen keine Wirkung feststellen.

Wir haben nun auch unsere sulfonierten Polygalacturonsäuren auf ihre Hemmwirkung gegen die Urease untersucht, um festzustellen:

a) ob eine Hemmwirkung der sulfonierten Polygalacturonsäuren auf die Ureaseaktivität feststellbar ist, und welcher Natur diese Hemmung ist;

b) ob die Hemmwirkung ebenfalls vom pH des Mediums abhängt;

c) ob ein Einfluß des Durchschnittsmolekulargewichtes des Inhibitors festzustellen ist.

Versuchsanordnung

Die Ureaseaktivität wurde in der *Warburg*-Apparatur nach der üblichen Methode bestimmt[8]. Auf eine einfachere Methode mußten wir verzichten, da die kolorimetrische Ureasebestimmung mit Nesslerisation des freigesetzten Ammoniaks unverläßliche Resultate ergab.

Als Ureasepräparate wurden mit Aceton gefällte Extrakte aus Sojabohnenmehl bzw. eine aus Schwertbohnen hergestellte kristallisierte Urease verwendet. Infolge der Schwierigkeiten bei der Beschaffung genügender Mengen von Schwertbohnen wurde dieses Präparat nur bei einigen Versuchsansätzen verwendet, die übrigen Versuche wurden mit dem Acetonpräparat durchgeführt. Dies erscheint gerechtfertigt, da wir mit beiden Präparationen annähernd identische Ergebnisse erhalten konnten.

Als Inhibitoren fanden sulfonierte Polygalacturonsäuren von verschiedenem Durchschnittsmolekulargewicht Verwendung, über deren Herstellung bereits kurz an anderer Stelle berichtet wurde[2].

---

[5] *E. Kaiser* und *E. Weigert*, unveröffentlicht.

[6] *E. D. Wills* und *A. Wormall*, Biochemic. J. **47**, 158 (1950).

[7] „Bayer 205", Germanin (m-Aminobenzoyl-m-amino-p-toluol-1-naphthylamin-4,6,8-trisulfonsaures Natrium).

[8] *H. A. Krebs* und *K. Henseleit*, Z. physiol. Chem. **210**, 33 (1932).

Ergebnisse

Das pH-Optimum der Urease ist weitgehend vom verwendeten Puffer abhängig[9]. Bei Verwendung von *McIlvaine*-Puffer liegt das pH-Optimum zwischen pH 6,5 und pH 7,0. Verwendet man hingegen Acetatpuffer (0,2 m), so liegt das pH-Optimum zwischen pH 5,2 und 5,4. Die Abb. 1 zeigt die Wirkung von 2 mg Inhibitor auf die Ureaseaktivität in Abhängigkeit von der Wasserstoffionenkonzentration (0,2 m Acetatpuffer). Die Werte wurden in Prozent Aktivität im Vergleich zum ungehemmten Ansatz berechnet. Wie aus der Abb. 1 hervorgeht, ist die Wirkung des Inhibitors weitgehend vom pH des Versuchsansatzes abhängig. Bis zu einem pH von etwa 4,8 erhält man mit dieser Inhibitorkonzentration eine totale Hemmung. Im Bereich zwischen pH 4,8 und 5,0 erfolgt ein steiler Anstieg der Aktivitätskurve, bei einem pH von 4,9 ist nur mehr eine etwa 50%ige Hemmung festzustellen und bei einem pH-Wert von 5,2 üben selbst höhere Inhibitorkonzentrationen keine Hemmwirkung mehr aus, Ergebnisse, die sich in zahlreichen Versuchen stets wiederholen ließen. Die ebenfalls geprüften, nicht sulfonierten Polygalacturonsäuren waren unwirksam.

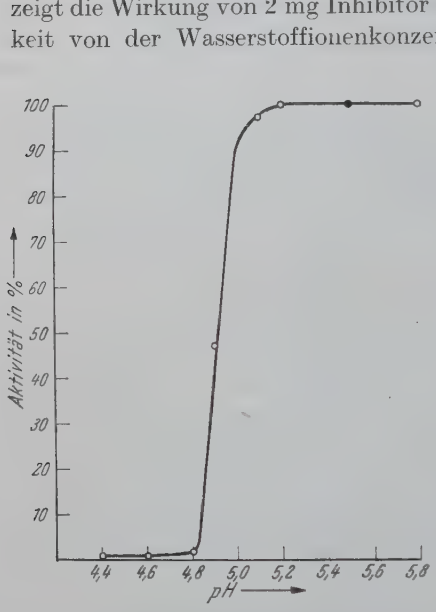


Abb. 1. Abhängigkeit der Ureasehemmung durch sulfonierte Polygalacturonsäuren von der Wasserstoffionenkonzentration. (Inhibitorkonzentration: 2 mg/ccm; Substratkonzentration: 0,5 m Harnstoff; Acetatpuffer: 0,2 m; *Warburg*-Apparat 37°)

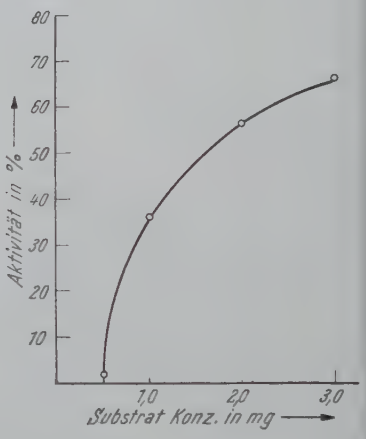


Abb. 2. Abhängigkeit der Ureasehemmung durch sulfonierte Polygalacturonsäuren von der Substratkonzentration. (Inhibitorkonzentration: 2 mg/ccm; Acetatpuffer: 0,2 m, pH 4,8)

Die Hemmwirkung ist also ebenso wie bei Suramin weitgehend vom pH des Milieus abhängig. Mit dem isoelektrischen Punkt der Urease,

der gewöhnlich mit pH 5,0 angegeben wird[9], stimmen unsere Ergebnisse relativ gut überein. Wie aus der Abb. 1 hervorgeht, müßte der isoelektrische Punkt des von uns verwendeten Ureasepräparates etwa bei einem pH-Wert von 4,9 liegen[6]. Es muß an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, daß wir bei Verwendung der kristallisierten Urease bzw. der Acetontrockenpräparation identische Ergebnisse erhielten.

Es war nun noch die Frage nach der Art der Hemmung zu klären. *Wills* und *Wormall*[6] geben an, daß die Hemmung der Ureaseaktivität kompetitiver Natur sein soll. Wir haben zur Klärung dieser Frage die Wirkung unserer Inhibitoren auf das Ureasesystem bei gleichbleibender Inhibitor- und Fermentkonzentration untersucht. Wie die Abb. 2 zeigt, scheint es sich auch in unserem Fall um eine kompetitive Hemmung zu handeln. Bei Erhöhung der Substratkonzentration nimmt die Hemmung ab, eine Tatsache, die als Charakteristikum für eine kompetitive Hemmung gilt.

Schließlich wurde noch der Einfluß sulfonierter Polygalacturonsäuren verschiedenen Molekulargewichtes untersucht. Im Gegensatz zu den Befunden beim Hyaluronsäure-Hyaluronidase-System[2] und bei der Blutgerinnung war kein Einfluß des Durchschnittsmolekulargewichtes (20000 bis 90000) festzustellen.

Für die Überlassung von Versuchsmengen der verschiedenen sulfonierten Polygalacturonsäuren sind wir der Turon A. G. (Frankfurt/Main) zu Dank verpflichtet.

[9] *J. B. Sumner* in *J. B. Sumner* und *K. Myrbäck*, The Enzymes, Bd. I/2, S. 873.

Untersuchungen über Phenthiazinderivate I: Über die Synthese von 10-Piperazinoalkyl-phenthiazinen

Von

O. Hromatka, F. Sauter und I. Grass

Aus dem I. Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 9. November 1956)

Durch Kondensation von N-Alkyl- (bzw. Phenyl- oder Benzyl-) N′-chloralkyl-piperazinen mit Natriumsalzen von Phenthiazinen wurde eine Reihe von Verbindungen hergestellt, um ihre pharmakologische Untersuchung zu ermöglichen. Zu Vergleichszwecken wurde in einem Falle der Phenthiazinrest durch den Rest des Diphenylamins ersetzt.

Im Sinne unserer schon früher[1] angedeuteten Arbeitsrichtung ist es das Ziel dieser Arbeit, durch Einführung des Piperazinringes als basischen Substituenten von Phenthiazinen Verbindungen von hoher pharmakodynamischer Aktivität zu erhalten.

Die Verwendung von N-haltigen Heterocyclen für diesen Zweck wurde von verschiedenen Autoren beschrieben[2–7], welche Phenthiazin z. B. mit Piperidin, Morpholin, Pyrrol und Imidazolin kombinierten.

Dagegen wurde eine Kombination des Piperazinringes mit Phenthiazin in der bisherigen Literatur nur in einzelnen Fällen erwähnt, nämlich z. B. in dem von *Morren*[8, 9] dargestellten 10-(Methyl-piperazino-carbonyl)-

[1] *O. Hromatka, I. Grass* und *F. Sauter*, Mh. Chem. **87**, 701 (1956).

[2] *P. Charpentier*, C. r. acad. sci., Paris **225**, 306 (1947).

[3] *K. Miescher* und *A. Marxer*, US. Pat. 2485212 (18. Oktober 1949); Brit. Pat. 670580 (23. April 1952).

[4] *R. Dahlbom*, Acta Chem. Scand. **3**, 247 (1949).

[5] *T. Ekstrand*, Acta Chem. Scand. **3**, 302 (1949).

[6] *R. Dahlbom* und *T. Ekstrand*, Acta Chem. Scand. **5**, 102 (1951).

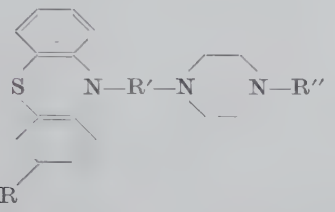
[7] *R. Dahlbom* und *T. Ekstrand*, Acta Chem. Scand. **6**, 1285 (1952).

[8] *H. Morren*, Brit. Pat. 666457 (28. Oktober 1949); US. Pat. 2643255 (23. Juni 1953); DBP. 833963 (13. März 1952).

[9] *H. Morren, S. Trolin, R. Denayer* und *E. Grievsky*, Bull. soc. chim. Belg. **59**, 228 (1950).

phenthiazin und in dem von *Cusic* erwähnten β-Methyl-piperazino-propionyl-phenthiazin.[10]

Die von uns dargestellten Verbindungen entsprechen der allgemeinen Formel



in der R′ einen einfachen oder verzweigten Alkylenrest darstellt. Durch Einführen des Piperazinringes sind gegenüber den bisher in großer Zahl bekannten einbasisch substituierten Phenthiazinen zwei basische N-Atome vorhanden. Es interessierte uns besonders der Einfluß dieser Tatsache auf das pharmakologische Verhalten.

Untersuchungen in der pharmakologischen Abteilung der Chem. Fabrik *Promonta* G. m. b. H., Hamburg, bestätigten eine sehr starke Modifizierung bestimmter pharmakologischer Eigenschaften durch den Piperazinring und die Gruppen R′ und R″. Eine Veröffentlichung von *Nieschulz, Popendiker* und *Sack*[11] betrifft vorderhand die Verbindung I unserer Reihe.

Eine Übersicht über die hergestellten Verbindungen dieser Reihe gibt Tabelle 1.

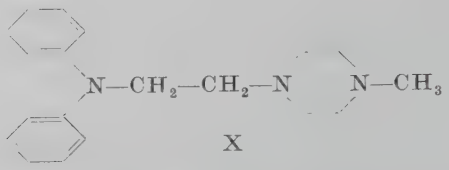
Tabelle 1

Nr.	R	R′	R″
I	H—	$-CH_2-CH_2-$	$-CH_3$
II	CH_3—	$-CH_2-CH_2-$	$-CH_3$
III	H—	$-CH_2-CH_2-$	$-CH_2-C_6H_5$
IV	CH_3—	$-CH_2-CH_2-$	$-CH_2-C_6H_5$
V	H—	$-CH(CH_3)-CH_2-$	$-CH_2-CH(CH_3)_2$
VI	H—	$-CH_2-CH_2-CH_2-$	$-CH_3$
VII	H—	$-CH_2-CH_2-CH_2-$	$-CH(CH_3)_2$
VIII	H—	$-(CH_2)_4-$	$-CH_3$
IX	H—	$-(CH_2)_6-$	$-CH_3$

[10] *J. W. Cusic*, US. Pat. 2694705 (6. November 1954).

[11] *O. Nieschulz, K. Popendiker* und *K.-H. Sack*, Arzneimittelforsch. 4, 688 (1954).

Ferner wurde die Verbindung X



X

hergestellt, um an einem Beispiel den Einfluß des Ersatzes des Phenthiazins durch Diphenylamin auf das pharmakologische Verhalten zu studieren.

Alle Verbindungen wurden durch Erhitzen des Phenthiazins (bzw. Diphenylamins) mit $NaNH_2$ oder Na_2O in einem absoluten Lösungsmittel und nachfolgender Umsetzung der Natriumverbindung mit N-Alkyl-N′-(chloralkyl)-piperazinen erhalten. Bei der Darstellung der Verbindung I wurde in mehreren Versuchen die Reaktion variiert, um die optimalen Bedingungen zu finden.

Die in Tabelle 2 und im exper. Teil angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf das als Ausgangsmaterial verwendete Dihydrochlorid des N-Alkyl-N′-(chloralkyl)-piperazins.

Tabelle 2

Versuch	Lösungsmittel	Natrium-verbindung	Molverhältnis A : B : C[1]	Reaktionszeit in Std.[2]	Ausbeute an Reinbase in %
1	Toluol	$NaNH_2$	1 : 1 : 1	20	25,1
2	Xylol	$NaNH_2$	1 : 1 : 1	5	64,5
3	Xylol	Na_2O	1 : 1 : 1	5	62,9
4	Xylol	Na_2O	1 : 2 : 2	5	69,3

Erklärungen: [1] A = N-Methyl-N′-(β-chloräthyl)-piperazin,
B = Phenthiazin,
C = Na_2O bzw. $NaNH_2$ (entsprechend Gehaltsbestimmung).
Bei den 4 Variationen war die eingesetzte Phenthiazinmenge gleich groß.

[2] Unter Reaktionszeit versteht sich die Summe der für die Na-Salzbildung und für die eigentliche Umsetzung benötigten Zeit.

Da die Verwendung von Phenthiazin-Natrium im Überschuß entsprechend Tabelle 2, Vers. 4, keine wesentliche Verbesserung der Ausbeute brachte, wurde bei der Darstellung aller folgenden Verbindungen nach Vers. 2 verfahren. Im exper. Teil wird die Darstellung von Verbindung I nach Vers. 1, Tabelle 2, ausführlich beschrieben, während bei allen weiteren Versuchen nur Abweichungen besonders angeführt werden.

Experimenteller Teil

10-(β-Methylpiperazino-äthyl)-phenthiazin (I)

1. Versuch: 1,98 g feinst gepulvertes Phenthiazin, 0,48 g frisch gepulvertes $NaNH_2$ und 100 ml Toluol wurden 2 Stdn. unter Feuchtigkeitsausschluß und mechanischem Rühren unter Rückfluß erhitzt, wobei es zur Abscheidung der gelben Natriumverbindung kam. (Bei allen folgenden Darstellungen wurde mechanisches Rühren unterlassen, da das Sieden der Lösung zum Aufwirbeln des Bodensatzes ausreicht.)

In der Zwischenzeit wurde eine Lösung von N-Methyl-N'-(β-chlor-äthyl-piperazin) in absol. Toluol (bei den folgenden Darstellungen Lösung der betreffenden Base in Xylol) wie folgt hergestellt: 2,36 g des Dihydrochlorides der Piperazinkomponente wurden in einigen ml Eiswasser gelöst, etwas gestoßenes Eis zugesetzt, mit Äther überschichtet, mit kalter konz. KOH-Lösung versetzt und mehrfach ausgeäthert. Die vereinigten Extrakte wurden über K_2CO_3 getrocknet und der Äther im Vak. abdestilliert. Der ölige Rückstand wurde in 40 ml absol. Toluol aufgenommen, die Lösung nochmals über K_2CO_3 getrocknet und im Verlauf von 1,5 Stdn. zu der unter Rückfluß siedenden Suspension des Phenthiazin-Natriums zugetropft.

Anschließend wurde noch 15 Stdn. unter Rückfluß gerührt, bis alles gelbe Phenthiazin-Natrium verschwunden war. Nach dem Erkalten und Absetzen des Niederschlages wurde die klare Lösung abdekantiert, der Rückstand mit Benzol versetzt, abfiltriert und nochmals mit Benzol gewaschen. Die vereinigten Benzol-Toluol-Lösungen wurden 1mal mit Wasser gewaschen und anschließend 1mal mit überschüssiger 2 n HCl und 2mal mit Wasser extrahiert. Die vereinigten sauren Extrakte wurden zur Klärung 1mal mit Benzol ausgeschüttelt, mit verd. Kalilauge alkalisch gemacht und 3 Stdn. bei 0° stehen gelassen, bis das ausgeschiedene Öl fest war. Die verfestigte Substanz wurde abgetrennt, in Äther oder Benzol gelöst, über K_2CO_3 getrocknet, im Vak. eingedampft. Der rötliche ölige Rückstand wurde mit Benzol in ein Kugelrohr gebracht, eingedampft und bei 10^{-2} Torr destilliert. Vorlauf: 100 bis 130° (Luftbadtemp.), Hauptmenge: 180 bis 200° (Luftbadtemp.), ein zähes, farbloses Öl. Ausbeute 0,814 g (25,1% d. Th.).

Dihydrochlorid: Die in wenig absol. Alkohol gelöste Base wurde mit absol. alkohol. HCl-Lösung in geringem Überschuß und mit absol. Äther versetzt. Nach vollständiger Kristallisation wurde der Niederschlag abgesaugt und 2mal aus absol. Alkohol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Zersp. 235°.

Dipikrat: Base in wenig absol. Alkohol gelöst und mit überschüssiger gesättigter äther. Pikrinsäurelösung gefällt. Niederschlag 3mal aus absol. Alkohol umkristallisiert. Gelbe Nadeln, Zersp. 255° nach vorheriger Braunfärbung *(Kofler)*.

Zur Analyse über P_2O_5 bei 12 Torr und 64° getrocknet.

$C_{19}H_{23}N_3S \cdot 2\,C_6H_3N_3O_7$. Ber. C 47,51, H 3,73,
Gef. C 47,78, 47,80, H 3,78, 3,67.

2. Versuch: Bei sonst gleichen Ansatzmengen wie für 1 wurden als Lösungsmittel 80 ml absol. Xylol verwendet. Zur Na-Salzbildung nur 1,5 Stdn. erhitzt. Basenlösung in 40 ml absol. Xylol. Zutropfen der Base: 1,5 Stdn., anschließend 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Aufarbeitung wie bei Vers. 1. Ausbeute 2,083 g (64,5% d. Th.).

3. Versuch: Bei gleicher Arbeitsweise wie in Vers. 2 wurden an Stelle von 0,48 g $NaNH_2$ 0,75 g Na_2O verwendet. Ausbeute 2,03 g (62,9% d. Th.).

4. Versuch: Bei gleicher Arbeitsweise wie in Vers. 3 wurden die doppelten Mengen an Phenthiazin, Natriumoxyd und Xylol verwendet. Ausbeute 2,23 g (69,3% d. Th.).

10-(β-Methylpiperazino-äthyl)-3-methyl-phenthiazin (II)

Base: 7,0 g 3-Methylphenthiazin, 1,55 g $NaNH_2$ in 80 ml absol. Xylol, Base aus 7,8 g N-Methyl-(N′-β-chloräthyl)-piperazin-dihydrochlorid in 40 ml absol. Xylol. Reaktionszeit: 1,5 Stdn. für Bildung des Natriumsalzes, das in diesem Falle grünbraun ist. Base in 1 Std. zugetropft, anschließend 2 Stdn. rückflußkochen. Kugelrohrdest. bei 10^{-3} Torr: Vorlauf: 100 bis 130° (Luftbadtemp.), Hauptmenge: 170 bis 190° (Luftbadtemp.) durch Zersetzungsprodukte grünlich gefärbtes, zähes Öl. 1,3 g (11,6% d. Th.).

Dihydrochlorid: 3mal aus 96%igem Alkohol umkrist., Zersp. 235° (Vak.). Zur Analyse über P_2O_5 bei 10 Torr und 36° getrocknet.

$C_{20}H_{25}N_3S \cdot 2\,HCl \cdot {}^1/_2\,H_2O$. Ber. C 57,00, H 6,70, N 9,97.
Gef. C 57,08, 57,05, H 6,70, 6,70, N 9,95, 9,95.

Das Kristallwasser wurde qualitativ durch die *Kofler*sche Paraffinmethode nachgewiesen.

10-(β-Benzylpiperazino-äthyl)-phenthiazin (III)

Base: 1,99 g Phenthiazin und 0,43 g $NaNH_2$ in 50 ml absol. Xylol, Base aus 3,12 g N-Benzyl-(N′-β-chloräthyl)-piperazin-dihydrochlorid in 40 ml absol. Xylol. Reaktionszeit: Na-Salzbildung 1,5 Stdn., Base in 1,5 Stdn. zugetropft, anschließend 2 Stdn. rückflußgekocht. Nach Abtrennung des anorganischen Rückstandes und Auswaschen desselben wurden die vereinigten Xylol-Benzol-Lösungen in einen Erlenmeyer dekantiert und mit überschüssiger 2 n HCl ausgeschüttelt, wobei sich das Hydrochlorid in zäher, halbfester Form an der Gefäßwand festsetzte. Nach Abgießen der Lösung wurde der Niederschlag zur Reinigung mit Benzol und Wasser digeriert. Nach Abtrennung der Waschflüssigkeit wurde das Hydrochlorid mit frischem Benzol überschichtet und mit festem K_2CO_3 und wenig Wasser solange verrieben, bis die Base im Benzol gelöst war. Weitere Aufarbeitung normal. Destillation im Kugelrohr bei 10^{-3} Torr. Vorlauf bis 140° (Luftbadtemp.), Hauptmenge bei 225 bis 250° (Luftbadtemp.); zähes, farbloses Öl. Ausbeute 2,4 g (59,8% d. Th.).

Dihydrochlorid: 3mal aus 96%igem Alkohol umkristallisiert. Farblose Blättchen. Zersp. 246° (Vak.).

Zur Analyse über P_2O_5 bei 10 Torr und 78° getrocknet.

$C_{25}H_{27}N_3S \cdot 2\,HCl \cdot {}^1/_2\,H_2O$. Ber. C 62,10, H 6,25, N 8,69.
Gef. C 62,07, 62,02, H 6,40, 6,58, N 8,54, 8,43.

10-(β-Benzylpiperazino-äthyl)-3-methyl-phenthiazin (IV)

Base: 5,0 g 3-Methylphenthiazin und 1,11 g $NaNH_2$ in 70 ml absol. Xylol, Base aus 7,35 g N-Benzyl-(N′-β-chloräthyl)-piperazin-dihydrochlorid in 40 ml absol. Xylol. Reaktionszeit: 1,5 Stdn. für Na-Salzbildung, Base in 1 Std. zugetropft, anschließend 2 Stdn. rückflußgekocht. Aufarbeitung wie bei Verbindung III. Kugelrohrdest. bei 10^{-3} Torr: Vorlauf bei 120 bis 150°, Hauptmenge bei 245 bis 260° (Luftbadtemp.) unter starker Zersetzung. Zur Reinigung von Zersetzungsprodukten wurde nochmals, diesmal aber

nur bis 180° (Luftbadtemp.) abdestilliert und der grüne Rückstand, 0,4 g (10% d. Th.), in absol. Äther aufgenommen, mit absol. alkohol. HCl-Lösung gefällt, abgesaugt, mit Äther und Benzol gewaschen. Die grünliche, feinkörnige Substanz wurde mit Benzol überschichtet und wie vorher durch Anreiben mit K_2CO_3 die Base in Freiheit gesetzt. Die in Benzol gelöste Base wurde mit 2 n HCl in das Hydrochlorid überführt. Nach Abtrennung der organischen Schicht wurde der saure Auszug mit dem als dunkles Öl ausgefallenen Hydrochlorid in den Eisschrank gestellt. Nach 14tägigem Stehen war das Salz vollständig durchkristallisiert und wurde 1mal unter Zusatz von Tierkohle aus absol. Alkohol und dann 4mal aus 96%igem Alkohol umkristallisiert. Zersp. 244° (Vak.).

Zur Analyse wurde über P_2O_5 bei 10 Torr und 36° getrocknet.

$C_{26}H_{29}N_3S \cdot 2\,HCl \cdot {}^3/_4\,H_2O$. Ber. C 62,20, H 6,53, N 8,37.
Gef. C 62,18, 62,18, H 6,43, 6,32, N 8,16, 7,94.

Das Kristallwasser wurde qualitativ durch die *Kofler*sche Paraffinmethode nachgewiesen.

10-(β-Isobutylpiperazino-propyl)-phenthiazin (V)

Base: 2,5 g Phenthiazin, 0,6 g $NaNH_2$ in 30 ml absol. Xylol, Base aus 3,2 g N-Isobutyl-N′-(β-chlorpropyl)-piperazin-dihydrochlorid in 20 ml absol. Xylol. Reaktionszeit: 4 Stdn. für Na-Salzbildung, Base in 30 Min. zugetropft, anschließend 4 Stdn. im Sieden erhalten. Aufarbeitung wie bei I, Vers. 1, jedoch wurde zum Ausschütteln der Base aus der Xylol-Benzol-Lösung verd. Essigsäure und anschließend 0,2 n HCl angewendet. Trocknung des durch Ausfällen mit 20%iger KOH-Lösung erhaltenen Niederschlages im Vak. ergab 3,3 g (78,9% d. Th.) Rohbase. Diese wurde in heißem absol. Petroläther gelöst, filtriert, eingedampft und aus einem Kugelrohr bei 10^{-2} Torr destilliert. Reine Base destillierte bei 180 bis 190° (Luftbadtemp.).

Dihydrochlorid: 2mal aus 96%igem Alkohol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Zersp. 239 bis 242° (korr.).

Zur Analyse über $CaCl_2$ bei 11 Torr und Zimmertemp. getrocknet.

$C_{23}H_{31}N_3S \cdot 2\,HCl$. Ber. C 60,78, H 7,32, Cl 15,60.
Gef. C 60,83, 60,98, H 7,26, 7,35, Cl 15,45, 15,46.

10-(γ-Methylpiperazino-propyl)-phenthiazin (VI)

Base: 2,0 g Phenthiazin und 0,6 g $NaNH_2$ in 10 ml absol. Xylol, Base aus 1,5 g N-Methyl-N′-(γ-chlorpropyl)-piperazin-dihydrochlorid in 5 ml absol. Xylol. Reaktionszeit: Na-Salzbildung in 3 Stdn., Base in 30 Min. zugetropft, anschließend 2 Stdn. rückflußkochen. Aufarbeitung nach Verdünnen mit Benzol wie üblich. Kugelrohrdest. bei 180—190° (Luftbadtemp.) und 10^{-3} Torr ergab 1,1 g eines zähen, farblosen Öles (56,9% d. Th.).

$C_{20}H_{25}N_3S$. Ber. C 70,76, H 7,42. Gef. C 70,75, 70,79, H 7,44, 7,60.

Dihydrochlorid: Hygroskop. weiße Nadeln, Zersp. 228 bis 230° (korr.).

Zur Analyse wurde bei 78° und 12 Torr über P_2O_5 getrocknet.

$C_{20}H_{25}N_3S \cdot 2\,HCl$. Ber. C 58,25, H 6,60, Cl 17,20.
Gef. C 58,12, 58,21, H 6,59, 6,85, Cl 17,17, 17,23.

10-(γ-Isopropylpiperazino-propyl)-phenthiazin (VII)

Base: 1,98 g Phenthiazin und 0,47 g $NaNH_2$ in 50 ml absol. Xylol, Base aus 2,5 g N-Isopropyl-(N′-γ-chlorpropyl)-piperazin-dihydrochlorid in 40 ml absol. Xylol. Reaktionszeit: 1,5 Stdn. für Na-Salzbildung, Base in 1,5 Stdn. zugetropft, anschließend 2 Stdn. rückflußkochen. Kugelrohrdest. bei 10^{-3} Torr ergab nach geringem Vorlauf die Hauptmenge bei 200 bis 220° (Luftbadtemp.) als farbloses Öl. Ausbeute 0,8 g (22,0% d. Th.).

Dihydrochlorid: 4mal aus absol. Alkohol umkristallisiert. Farblose Blättchen, Zersp. 242° (Vak.).

Zur Analyse über P_2O_5 bei 64° und 12 Torr getrocknet.

$C_{22}H_{29}N_3S \cdot 2\,HCl$. Ber. C 59,99, H 7,15, N 9,54.
Gef. C 59,94, 60,14, H 7,01, 7,19, N 9,46, 9,51.

10-(δ-Methylpiperazino-butyl)-phenthiazin (VIII)

Base: 1,5 g Phenthiazin, 0,33 g $NaNH_2$ in 30 ml absol. Xylol, Base aus 2,0 g N-Methyl-N′-(δ-chlorbutyl)-piperazin-dihydrochlorid in 30 ml absol. Xylol. Reaktionszeit: 1,5 Stdn. für Na-Salzbildung, Base in 45 Min. zugetropft, anschließend 2 Stdn. rückflußkochen. Kugelrohrdest. bei 10^{-3} Torr ergab zwischen 165 und 190° (Luftbadtemp.) ein farbloses, zähes Öl, 0,6 g (22,6% d. Th.).

Dihydrochlorid: 2mal aus absol. Alkohol umkristallisiert. Farblose Blättchen, Zersp. 214° (Vak.).

Zur Analyse über P_2O_5 bei 78° und 10 Torr getrocknet.

$C_{21}H_{27}N_3S \cdot 2\,HCl$. Ber. C 59,14, H 6,86, N 9,85.
Gef. C 59,06, 58,90, H 6,96, 7,02, N 9,41, 9,59.

10-(ω-Methylpiperazino-hexyl)-phenthiazin (IX)

Base: 1,67 g Phenthiazin, 0,37 g $NaNH_2$ in 40 ml absol. Xylol, Base aus 2,45 g N-Methyl-N′-(ω-chlorhexyl)-piperazin-dihydrochlorid in 40 ml absol. Xylol. Reaktionszeit: 1,5 Stdn. für Na-Salzbildung, Base in 1,5 Stdn. zugetropft, anschließend 1 Std. rückflußkochen. Kugelrohrdest. bei 10^{-3} Torr: geringer Vorlauf bei 130 bis 160° (Luftbadtemp.), Hauptmenge zwischen 235 und 250° (Luftbadtemp.) farbloses Öl, 1,17 g (36,4% d. Th.).

Dihydrochlorid: 3mal aus absol. Alkohol umkristallisiert. Farblose Nadeln, Zersp. 245 bis 246° (Vak.).

Zur Analyse über P_2O_5 bei 9 Torr und 64° getrocknet.

$C_{23}H_{31}N_3S \cdot 2\,HCl$. Ber. C 60,78, H 7,32, N 9,25.
Gef. C 60,95, 60,51, H 7,33, 7,52, N 9,07, 9,03.

N-(β-Methylpiperazino-äthyl)-diphenylamin (X)

Base: 2,11 g Diphenylamin und 0,58 g $NaNH_2$ in 40 ml absol. Xylol, Base aus 2,94 g N-Methyl-N′-(β-chloräthyl)-piperazin-dihydrochlorid in 30 ml absol. Xylol. Reaktionszeit: 1,5 Stdn. für Bildung des in diesem Falle grünbraunen Na-Salzes. Base in 1 Std. zugetropft, anschließend 2 Stdn. rückflußkochen. Kugelrohrdest. bei 10^{-3} Torr gab nach einem geringen Vorlauf bei 90 bis 120° (Luftbadtemp.) die Hauptmenge, ein farbloses Öl, zwischen 135 und 155° (Luftbadtemp.). Ausbeute 1,6 g (43,2% d. Th.).

Dihydrochlorid: 4mal aus absol. Alkohol umkristallisiert. Farblose Blättchen, Zersp. 235° (Vak.).

Zur Analyse über P_2O_5 bei 12 Torr und 78° getrocknet.

$C_{19}H_{25}N_3S \cdot 2\,HCl$	Ber. C 61,95,	H 7,39,	N 11,41.
	Gef. C 61,73, 61,73,	H 7,45, 7,60,	N 11,38.

Sämtliche Analysen wurden von Herrn Dr. W. *Padowetz* im Mikroanalytischen Laboratorium des I. Chemischen Universitätsinstitutes ausgeführt.

Der Chemischen Fabrik Promonta G. m. b. H., Hamburg, danken wir für die Förderung dieser Arbeit.

Untersuchungen über Phenthiazinderivate II: Über die Synthese von 10-(Piperazinoacetyl)-phenthiazinen

Von

O. Hromatka, L. H. Schlager und F. Sauter

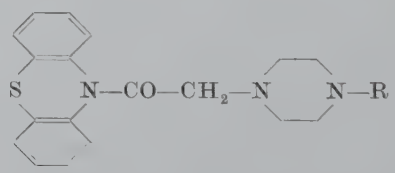
Aus dem I. Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 9. November 1956)

Um weitere Beiträge zur Untersuchung der pharmakologischen Eigenschaften von Phenthiazinen, die als basischen Substituenten in Stellung 10 den Piperazinring enthalten, zu ermöglichen, wurden Verbindungen hergestellt, bei denen die Verknüpfung der beiden Ringsysteme durch die —CO—CH_2—-Gruppe erfolgt.

In Fortsetzung unserer Arbeitsrichtung, welche die Herstellung von piperazinsubstituierten Phenthiazinderivaten zum Ziele hat[1, 2], wurden im Rahmen dieser Arbeit 8 Verbindungen hergestellt, bei welchen die Verknüpfung der beiden Heterocyclen über die Gruppe —CO—CH_2— erfolgt.

Die dargestellten Verbindungen haben demnach die allgemeine Formel



wobei R einen geradkettigen oder verzweigten Alkyl- bzw. einen Aryl- oder Aralkylrest darstellt, während es sich bei R_1 um H oder CH_3 handelt. Die Variation von R und R_1 gab die in Tabelle 1 angeführten Verbin-

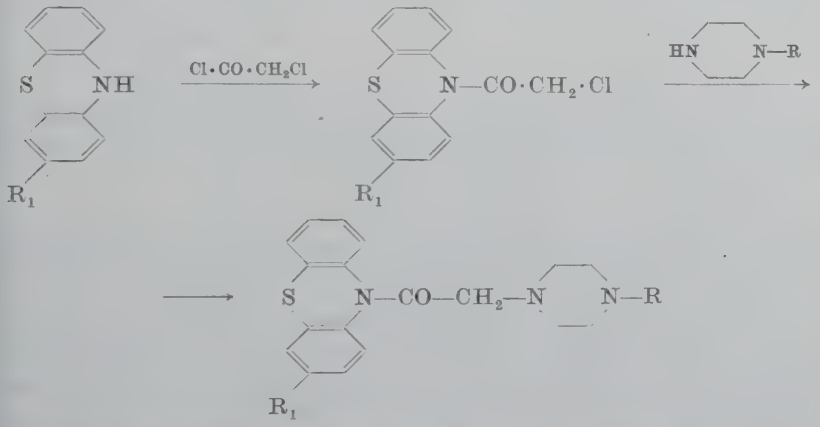
[1] *O. Hromatka, I. Grass* und *F. Sauter*, Mh. Chem. **87**, 701 (1956).
[2] *O. Hromatka, F. Sauter* und *I. Grass*, Mh. Chem. **88**, 56 (1957).

dungen, von denen die freien Basen und die Hydrochloride hergestellt wurden.

Tabelle 1

Nr.	R	R_1
I	CH_3	H
II	C_2H_5	H
III	C_3H_7	H
IV	iso-C_3H_7	H
V	iso-C_4H_9	H
VI	iso-C_4H_9	CH_3
VII	C_6H_5	H
VIII	C_6H_5—CH_2	H

Die 10-(Piperazinoacetyl)-phenthiazine (I bis VIII) wurden auf folgendem Reaktionsweg gewonnen:



Die gesamte Synthese gliedert sich daher in die Darstellung der beiden 10-(Chloracetyl)-phenthiazine (mit $R_1 = H$ und $R_1 = CH_3$) und deren Umsetzung mit den entsprechenden N-monosubstituierten Piperazinbasen.

Darstellung der 10-(Chloracetyl)-phenthiazine

Das als Ausgangsmaterial verwendete Chloracetylchlorid wurde nach *Brown*[3] durch Umsetzung von Monochloressigsäure mit Benzoylchlorid unter fortlaufender Entfernung der leichtflüchtigen Komponente hergestellt. Das am Phenthiazinkern unsubstituierte 10-(Chloracetyl)-phenthiazin ist bereits in einer Arbeit von *Ekstrand*[4] beschrieben.

[3] *H. C. Brown*, J. Amer. Chem. Soc. **60**, 1325 (1938).

[4] *T. Ekstrand*, Acta Chem. Scand. **3**, 302 (1949); Schwed. P. 127566 (14. März 1950); Chem. Abstr. **1951**, 188.

In ähnlicher Weise wurde im Rahmen dieser Arbeit das kernsubstituierte 10-(Chloracetyl)-3-methyl-phenthiazin durch Umsetzung von 3-Methylphenthiazin mit Chloracetylchlorid gewonnen.

Die Darstellung des dafür als Ausgangsmaterial verwendeten 3-Methylphenthiazins erfolgte nach einer Angabe von *Gilman* und *Shirley*[5]. die allerdings im vorliegenden Fall dahingehend modifiziert wurde, daß die Erhitzung von 4-Methyl-diphenylamin mit Schwefel und Jod nicht 20 Min. lang auf 280° erfolgte, sondern unter Zusatz von Ferrichlorid 3 Stdn. bei einer Maximaltemperatur von 180°.

Da das 10-(Chloracetyl)-3-methyl-phenthiazin Schwierigkeiten bei der Umkristallisation bereitete, bei der Hochvakuumdestillation aber zum Teil Zersetzung eintrat, wurde auf die weitere Reinigung verzichtet und das Rohprodukt zur Umsetzung mit der Piperazinbase verwendet.

Das tatsächliche Vorliegen des gewünschten 10-(Chloracetyl)-3-methyl-phenthiazins ergibt sich aus den Analysenwerten der nachfolgenden Endstufe (Verb. VI).

Darstellung der Monoalkylpiperazine

Die N-monoalkylierten Piperazinbasen wurden stets auf dem Wege über das Monocarbäthoxypiperazin[6] gewonnen. Dieses wurde in verschiedener Weise in die alkylierten Basen übergeführt:

1. Methylierung nach *Eschweiler* führte zum N-Methyl-N′-carbäthoxypiperazin, welches nach Abspaltung der Carbäthoxygruppe mit konzentrierter Salzsäure das Monomethylpiperazin lieferte[6].

2. Durch Umsetzung mit Alkylhalogenid in alkoholischer Lösung bildeten sich nach *Stewart*[7] unter dem Einfluß von $NaHCO_3$ die N-Alkyl-N′-carbäthoxypiperazine, von welchen nachher der Carbäthoxyrest wieder mit konzentrierter Salzsäure abgespalten wurde.

3. An Stelle des Alkylhalogenids wurde die Monoalkylierung auch mit dem entsprechenden p-Toluolsulfosäureester erreicht[6].

Es wurden nach den genannten Methoden folgende Alkylpiperazine hergestellt: Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isopropyl- und Isobutyl-. Phenylpiperazin wurde nach der Vorschrift von *Pollard* und *MacDowell*[8] synthetisiert und Benzylpiperazin wurde nach [9] durch direktes Benzylieren von Piperazin erhalten.

---

[5] *H. Gilman* und *D. A. Shirley*, J. Amer. Chem. Soc. **66**, 888 (1944).

[6] *T. S. Moore*, *M. Boyle* und *V. M. Thorn*, J. Chem. Soc. London **1929**, 39.

[7] *H. W. Stewart*, *R. J. Turner* und *J. J. Denton*, J. Org. Chem. **13**, 134 (1948).

[8] *C. B. Pollard* und *L. G. MacDowell*, J. Amer. Chem. Soc. **56**, 2199 (1934).

[9] *R. Baltzly*, *J. S. Buck*, *E. Lorz* und *W. Schön*, J. Amer. Chem. Soc. **66**, 263 (1944).

Darstellung der 10-(Piperazinoacetyl)-phenthiazine

Dahlbom und *Ekstrand*[4, 10, 11, 12] sowie *Cusic*[13] stellten bereits durch Kondensation von 10-(Chloracetyl)-phenthiazin mit basischen Komponenten Substanzen her, welche histaminantagonistische und andere pharmakologisch interessante Wirkungen zeigten. Die Verwendung eines Piperazinderivats als basische Komponente zur Umsetzung mit 10-(Chloracetyl)-phenthiazin wurde allerdings noch nicht beschrieben.

Die Darstellung der 10-(Piperazino-acetyl)-phenthiazine (I bis VIII) erfolgte in allen Fällen prinzipiell gleichartig so, daß die 10-(Chloracetyl)-phenthiazine mit einer monoalkylierten Piperazinbase in einem siedenden, absoluten, aromatischen Kohlenwasserstoff als Lösungsmittel zur Umsetzung gelangten. Dabei wurden aber auch die Einflüsse der Reaktionstemperatur, der Reaktionsdauer, des Molverhältnisses Basenkomponente : Chloracetylprodukt sowie der Anwesenheit von $NaHCO_3$ als HCl-abspaltendes Mittel auf die Ausbeute und Reinheit der erhaltenen Produkte untersucht:

1. *Reaktionstemperatur:* Diese war durch die Siedetemperatur des jeweiligen Lösungsmittels vorgegeben. Von den 3 verwendeten Lösungsmitteln (Benzol, Toluol, Xylol) gab das Toluol die besten Ausbeuten und die reinsten Produkte.

2. *Reaktionsdauer:* Die Reaktionsdauer wurde zwischen 7 und 40 Stdn. variiert. Bei Verwendung von Toluol und einem 20%igen Überschuß an Piperazinbase ist eine Reaktionsdauer von 12 Stdn. ausreichend.

3. *Molverhältnis Basenkomponente : 10-(Chloracetyl)-phenthiazin:* Je größer dieses Verhältnis angesetzt wird, desto schonender können die anderen Reaktionsbedingungen (Temperatur, Zeit) gewählt werden. Ein 20%iger Überschuß an Base gestattete noch Reaktionsbedingungen, die ein verhältnismäßig reines Rohprodukt in guter Ausbeute liefern.

4. *$NaHCO_3$ als chlorwasserstoffabspaltender Zusatz:* In einem Fall erfolgte die Zugabe von $NaHCO_3$. Es zeigte sich aber, daß ein solcher Zusatz entbehrlich ist.

Nachdem diese 4 Varianten der Reaktionsbedingungen nicht an derselben Substanz erprobt wurden, können die Ergebnisse (Tabelle 2) nur orientierenden Wert haben.

---

[10] *R. Dahlbom* und *T. Ekstrand*, Acta Chem. Scand. **5**, 102 (1951).

[11] *R. Dahlbom* und *T. Ekstrand*, Acta Chem. Scand. **6**, 1285 (1952).

[12] *R. Dahlbom* und *T. Ekstrand*, US. Pat. 2615886 (28. Oktober 1952); Chem. Abstr. **1954**, 1445. — Brit. Pat. 662903 (12. Dezember 1951); Chem. Abstr. **1952**, 11250.

[13] *J. W. Cusic*, US. Pat. 2576106 (27. November 1951); Chem. Abstr. **1952**, 6152. — US. Pat. 2591679 (8. April 1952); Chem. Abstr. **1953**, 4378.

Tabelle 2

Verbindung Nr.	Solvens	Reaktionsdauer in Stunden	Molverhältnis Base : Cl-Komponente	Zusatz	Ausbeute % d. Th.
I	1. Xylol	8	1	$NaHCO_3$	73,5
	2. Benzol	13	1,5	—	67,6
II	Toluol	7,75	1,1	—	82,1
III	Toluol	7,5	1,1	—	84,5
IV	Toluol	12	1,2	—	90,7
V	1. Toluol	40	1,2	—	91,6
	2. Toluol	12	1,2	—	89,0
VI	Toluol	12	2	—	85,3
VII	Toluol	7	1,3	—	68,6
VIII	Toluol	12	1,2	—	75,6

Experimenteller Teil

Die Aufarbeitung der Reaktionsprodukte aus der Umsetzung der Monoalkylpiperazine mit einem 10-(Chloracetyl)-phenthiazin erfolgte in jedem Falle so, daß von vornherein eine Trennung der basischen Anteile von den nichtbasischen (Ausgangsprodukt, Nebenprodukte) gewährleistet war. In der Basenfraktion wurde durch Waschen mit Wasser eine Trennung des unlöslichen Hauptproduktes von nicht umgesetzten Resten der wasserlöslichen Piperazinbase erreicht.

Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde mit dem halben Volumen Äther verdünnt und dann jeweils zuerst mit 0,1 n Essigsäure, hierauf mit 0,1 n HCl mehrmals extrahiert. Durch Eindampfen der organischen Phase konnte nicht umgesetztes Chloracetylprodukt rückgewonnen werden. Die sauren Extrakte wurden filtriert, durch Ausschütteln mit Äther geklärt und schließlich mit 1 n KOH alkalisch gemacht, wobei die Base zuerst eine milchige Suspension bildete, die entweder sofort ausgeäthert wurde oder sich nach mehrstündigem Stehen — meist kristallin, gelegentlich aber auch in öliger Form — absetzte. Eine anschließende Hochvakuumdestillation der getrockneten Base lieferte diese fast stets analysenrein. Die Reinigung der anfallenden Rohbasen konnte auch durch Umkristallisieren aus Petroläther oder Gemischen von Petroläther-Alkohol erreicht werden; es empfiehlt sich jedoch nicht, die solcherart gereinigten Basen zur Analyse zu verwenden, da sie selbst bei sorgfältiger Evakuierung in der Trockenpistole sehr hartnäckig Lösungsmittelspuren zurückhalten.

Bei manchen Ansätzen war während der Reaktion ein Teil des gebildeten Produktes als Hydrochlorid ausgefallen. Dieser Umstand erforderte nur in jenen Fällen keine Änderung der beschriebenen Aufarbeitung, in denen die Hydrochloride sehr leicht wasserlöslich waren. War dies jedoch — wie bei Verbindung VIII — nicht der Fall, mußte die Aufarbeitung wie folgt vorgenommen werden: das ausgefallene Hydrochlorid wurde abfiltriert, das Filtrat in bekannter Weise sauer extrahiert und bis zur ätherischen Basenlösung weiterverarbeitet. Zu dieser wurde das unlösliche Hydrochlorid und überschüssiges K_2CO_3 gegeben und bis zur völligen Verwandlung in die ätherlösliche Base geschüttelt. Hierauf wurde das Gemisch zur Auflösung der anorganischen Salze mit Wasser ausgeschüttelt, die ätherische Basenlösung abgetrennt und nach dem Trocknen (über wasserfreiem K_2CO_3) eingedampft.

10-(Methylpiperazino-acetyl)-phenthiazin (I)

Base. 1. Versuch: 5,52 g 10-(Chloracetyl)-phenthiazin, 2,0 g Methylpiperazin, 1,68 g $NaHCO_3$, 50 ml absol. Reinxylol, 8 Stdn. bei Siedehitze. Rohbase: Hellrot, kristallisiert. Ausbeute 5,0 g (73% d. Th.).

2. Versuch: 5,52 g 10-(Chloracetyl)-phenthiazin, 3,0 g Methylpiperazin, 50 ml absol. Benzol, 13 Stdn. bei Siedehitze. Rohbase: Hellrot, kristallisiert. Ausbeute 4,6 g (67,6% d. Th.).

Nach 2maligem Umkristallisieren aus Benzin (Sdp. 60 bis 90°) farblose Plättchen, Schmp. 127 bis 129° (korr.). Zur Analyse bei 58° und 12 Torr über KOH getrocknet.

$C_{19}H_{21}ON_3S$. Ber. C 67,23, H 6,24, N 12,38.
Gef. C 67,45, 67,52, H 5,92, 5,93, N 12,32, 12,47.

Hydrochlorid: Aus Alkohol-Äther 3mal umkristallisiert. Farbloses Pulver, Zersp. 219 bis 221° (korr.). Die Analysensubstanz wurde bei 78° und 12 Torr über P_2O_5 getrocknet.

$C_{19}H_{21}ON_3S \cdot 2\,HCl$. Ber. C 55,34, H 5,62, N 10,19.
Gef. C 55,29, 55,30, H 5,74, 5,65, N 9,96, 9,88.

10-(Äthylpiperazino-acetyl)-phenthiazin (II)

Base: 6,0 g 10-(Chloracetyl)-phenthiazin, 2,7 g N-Äthylpiperazin, 50 ml absol. Toluol, $7^3/_4$ Stdn. bei Siedehitze. Rohbase: Weißes Pulver, Schmp. 133 bis 134° (*Kofler*, korr.). Ausbeute 6,3 g (82,1% d. Th.). Zur Analyse über KOH bei 11 Torr getrocknet.

$C_{20}H_{23}ON_3S$. Ber. C 67,96, H 6,56, N 11,89.
Gef. C 68,03, 68,18, H 6,50, 6,53, N 11,85, 11,91.

Hochvakuumdest. bei 160 bis 180° (Luftbadtemp.) und 10^{-3} Torr gab ein viskoses gelbliches Öl, das nach einiger Zeit erstarrte. Schmp. 121 bis 125° (*Kofler*, korr.).

Hydrochlorid: Aus Äthanol umkristallisiert. Zur Analyse über $CaCl_2$ bei 11 Torr getrocknet. Farblose Kristalle, Zersp. 237 bis 240°.

$C_{20}H_{23}ON_3S \cdot 2\,HCl$. Ber. C 56,34, H 5,91, Cl 16,63.
Gef. C 56,21, 56,22, H 6,00, 6,01, Cl 16,59, 16,60.

10-(Propylpiperazino-acetyl)-phenthiazin (III)

Base: 4,0 g 10-(Chloracetyl)-phenthiazin, 2,0 g N-n-Propylpiperazin, 50 ml absol. Toluol, $7^1/_2$ Stdn. bei Siedehitze. Rohbase: Weißes Pulver, Schmp. 135 bis 137°. Ausbeute 4,5 g (84,5% d. Th.). Die Rohbase war schon ohne Umkrist. sehr rein und wurde zur Analyse über KOH bei 11 Torr getrocknet.

$C_{21}H_{25}ON_3S$. Ber. C 68,63, H 6,86, N 11,44.
Gef. C 68,78, 68,95, H 6,86, 6,87, N 11,34, 11,39.

Hydrochlorid: Aus Äthanol umkrist. farblose Kristalle. Zur Analyse über $CaCl_2$ bei 11 Torr getrocknet. Zersp. 217 bis 219°.
$C_{21}H_{25}ON_3S \cdot 2\,HCl \cdot {}^1/_4\,H_2O$.

Ber. C 56,69, H 6,23, Cl 15,94, O 4,50.
Gef. C 56,36, 56,37, H 6,18, 6,19, Cl 15,52, 15,58, O 4,56, 4,61.

10-(Isopropylpiperazino-acetyl)-phenthiazin (IV)

Base: 8,27 g 10-(Chloracetyl)-phenthiazin, 4,62 g Isopropylpiperazin, 50 ml absol. Toluol, 12 Stdn. bei Siedehitze. Rohbase: Gelbliches Pulver. Ausbeute 10,0 g (90,7% d. Th.).

Zur Analyse wurde die Base destilliert: bei 155 bis 165° (Luftbadtemp.) und 0,003 Torr. Gelbes Öl, das beim Erkalten glasig erstarrt.

$C_{21}H_{25}ON_3S$. Ber. C 68,63, H 6,86, N 11,44.
Gef. C 68,87, 68,86, H 6,92, 7,13, N 11,46, 11,59.

Hydrochlorid: 2mal aus Alkohol umkristallisiert. Farbloses Pulver, Zersp. 211 bis 212° (korr).

10-(Isobutylpiperazino-acetyl)-phenthiazin (V)

Base: 1. Versuch: 5,52 g 10-(Chloracetyl)-phenthiazin, 3,42 g Isobutylpiperazin, 50 ml absol. Toluol, 40 Stdn. bei Siedehitze. Rohbase: Gelbliches Pulver. Ausbeute 7,0 g (91,6% d. Th.).

2. Versuch: Ansatz und Lösungsmittel wie beim 1. Versuch. 12 Stdn. bei Siedehitze. Rohbase: Gelblich, kristallisiert. Ausbeute 6,8 g (89,0% d. Th.).

Nach 3maligem Umkristallisieren aus Benzin-absol. Alkohol (5 : 1) farbloses Pulver, Schmp. 140 bis 142° (korr.). Die Analysensubstanz wurde bei 78° und 12 Torr über KOH getrocknet.

$C_{22}H_{27}ON_3S$. Ber. C 69,25, H 7,13, N 11,02.
Gef. C 69,63, 69,73, H 7,11, 7,26, N 10,98, 11,06.

Hydrochlorid: 2mal aus absol. Alkohol-absol. Äther umkristallisiert. Farbloses Pulver, Zersp. 215 bis 217° (korr.).

10-(Isobutylpiperazino-acetyl)-3-methyl-phenthiazin (VI)

Zu einer kochenden Lösung von 3,3 g 3-Methylphenthiazin in 30 ml absol. Benzol wurden im Verlauf von 10 Min. 2,62 g Chloracetylchlorid zugesetzt. Nach 2 Stdn. Kochen unter Rückfluß und Feuchtigkeitsausschluß wurden Benzol und überschüssiges Säurechlorid im Vak. am Wasserbad abdestilliert. Der zurückbleibende dunkelgrüne Sirup konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden und wurde daher im Hochvak. destilliert. Bei einer Luftbadtemp. von 175 bis 185° und 0,06 Torr wurden 0,3 g (6,7% d. Th.) 10-(Chloracetyl)-3-methyl-phenthiazin als hellgrünes Öl erhalten, während sich die Hauptmenge zu schwarzen Krusten zersetzte.

Base: 0,3 g 10-(Chloracetyl)-3-methyl-phenthiazin, 0,295 g Isobutylpiperazin, 15 ml absol. Toluol, 12 Stdn. bei Siedehitze. Rohbase: Hellgelb, kristallisiert. Ausbeute 0,35 g (86% d. Th.). Zur Analyse wurde die Base destilliert: bei 170 bis 180° (Luftbadtemp.) und 0,001 Torr.

$C_{23}H_{29}ON_3S$. Ber. C 69,83, H 7,39, N 10,62.
Gef. C 69,82, 69,69, H 7,33, 7,47, N 10,63, 10,68.

Hydrochlorid: Nach 3maligem Umkristallisieren aus absol. Alkohol farbloses Pulver. Zersp. 222 bis 225° (korr.).

10-(Phenylpiperazino-acetyl)-phenthiazin (VII)

Base: 4,0 g 10-(Chloracetyl)-phenthiazin, 3,0 g N-Phenylpiperazin, 50 ml absol. Toluol, 7 Stdn. bei Siedehitze. Rohbase: Weißes Pulver, Schmp. 195

bis 197° (*Kofler*, korr.). Ausbeute 4,0 g (68,6% d. Th.). Nach Hochvakuumsublim. bei 200 bis 210° (Luftbadtemp.) und $5 \cdot 10^{-3}$ Torr weiße Kristalle, Schmp. 200 bis 202° (*Kofler*, korr.).

$C_{24}H_{23}ON_3S$. Ber. C 71,79, H 5,77, N 10,47.
Gef. C 71,91, 71,94, H 5,88, 6,04, N 10,36, 10,54.

Hydrochlorid: 2mal aus Äthanol umkristallisiert, farblose Kristalle. Zur Analyse über $CaCl_2$ bei 11 Torr getrocknet. Zersp. 209 bis 210° (*Kofler*, korr.).

$C_{24}H_{23}ON_3S \cdot 2\,HCl \cdot 1^1/_4\,H_2O$. Ber. C 58,00, H 5,58, Cl 14,27.
Gef. C 58,17, H 5,63, Cl 14,08, 14,09.

10-(Benzylpiperazino-acetyl)-phenthiazin (VIII)

Base: 5,52 g 10-(Chloracetyl)-phenthiazin, 4,23 g Benzylpiperazin, 50 ml absol. Toluol, 12 Stdn. bei Siedehitze. Rohbase: Hellgelbe Kristalle. Ausbeute 6,29 g (75,6% d. Th.).

Destillation: Bei 250 bis 258° (Luftbadtemp.) und 0,005 Torr. Ein durch Zersetzungsprodukte hellrotbraun gefärbtes Öl, das schon im Kugelrohr kristallisiert.

Die destillierte Base ergab nach 2maligem Umkristallisieren aus Petroläther-Alkohol (5 : 1) gelbliche Plättchen, Schmp. 139 bis 141° (korr.).

Hydrochlorid: Zur Analyse 3mal aus Alkohol umkristallisiert und bei 78° und 12 Torr über P_2O_5 getrocknet. Farblose Plättchen, Zersp. 217 bis 219° (korr.).

$C_{25}H_{25}ON_3S \cdot 2\,HCl$. Ber. C 61,47, H 5,57, Cl 14,52,
Gef. C 61,45, 61,50, H 5,57, 5,72, Cl 14,45, 14,63.

Sämtliche Analysen wurden von Herrn Dr. *W. Padowetz* im Mikroanalytischen Laboratorium des I. Chemischen Universitätsinstituts ausgeführt.

Wir danken der Chemischen Fabrik *Promonta* G. m. b. H., Hamburg, für die Förderung dieser Untersuchung.

Über die Abhängigkeit der UV-Absorptionsspektren einiger Pyridinderivate von der Wasserstoffionenkonzentration

Von

H. Bayzer

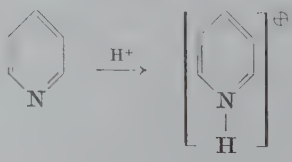
Aus dem Institut für physikalische Chemie der Universität Graz

Mit 4 Abbildungen

(Eingegangen am 23. November 1956)

Es wurden die Absorptionsspektren von Pyridin und einigen Pyridinderivaten in Wasser, 0,05 n Natronlauge und 0,05 n Salzsäure vermessen und eine Abhängigkeit dieser Spektren von der Wasserstoffionenkonzentration festgestellt. Die vermutlichen Gründe für diese pH-Abhängigkeit werden diskutiert.

Die Absorptionsspektren der sechsgliedrigen Heterocyclen mit einem Stickstoffatom im Ring zeigen eine bemerkenswerte Übereinstimmung mit den Spektren der ihnen entsprechenden aromatischen Verbindungen. Die Energiezustände der Elektronenhüllen, soweit sie für die Anregung durch sichtbares und UV-Licht des Quarzbereiches in Frage kommen, werden ausschließlich durch die π-Elektronen bestimmt. Beim Pyridin ist nun gegenüber dem Benzol eine CH-Gruppe durch ein Stickstoffatom ersetzt. Die Zahl der π-Elektronen ändert sich dabei aber nicht und es liegt auch beim Pyridin ein π-Elektronensextett vor, welches zu ähnlichen Erscheinungen im reaktiven Verhalten Anlaß gibt, wie das π-Elektronensextett des Benzols. Deutliche Unterschiede gegenüber den analogen aromatischen Kohlenwasserstoffen treten allerdings in sauren Lösungen auf, da sich durch Protonenaufnahme am Stickstoffatom Ionen bilden:



Dadurch wird die Elektronenabwanderung von den α- und γ-Kohlenstoffatomen erleichtert und die Folge davon ist eine stärkere Absorption.

Abb. 1 zeigt das Absorptionsspektrum von Pyridin bei verschiedenen pH-Werten. In diesem Zusammenhang sei erwähnt, daß das Spektrum einer wäßrigen oder alkoholischen Lösung von Pyridin gegenüber dem, das man bei Verwendung von unpolaren Lösungsmitteln erhält, stark gegen kürzere Wellenlängen verschoben ist[1]. Im neutralen und alkalischen

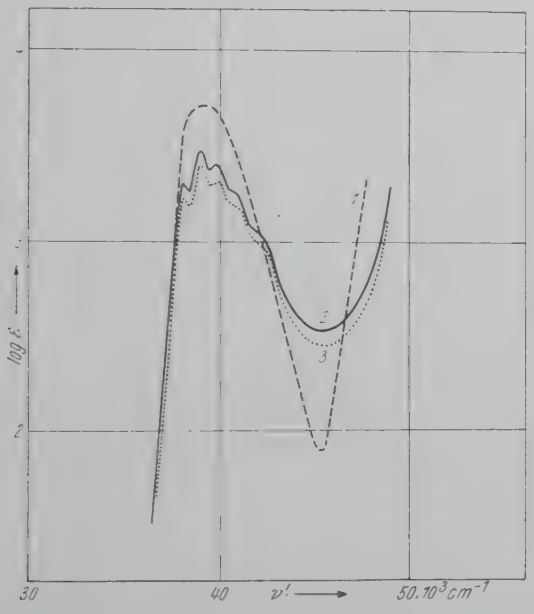


Abb. 1. *Pyridin.* 1 in 0,05 n HCl; 2 in Wasser; 3 in 0,05 n NaOH

Bereich sehen wir eine Feinstruktur, auf die schon eine Reihe anderer Autoren hingewiesen haben[2, 3, 4]. Das Absorptionsmaximum liegt bei einer Wellenzahl von 39000 cm^{-1}. In 0,05 n HCl verschwindet die Feinstruktur und die Banden werden viel intensiver.

Die Substitution einer Aminogruppe in o-Stellung führt zu einer Verschiebung der Absorptionsbanden des Pyridins um etwa 400 Å gegen Rot (Abb. 2). Diese Verschiebung kann nicht auf eine Tautomerie zurück-

[1] *Yozo Kaibu*, Busseiron Kenkyu Nr. 64, 120 (1953); Chem. Abstr. **47**, 9771 (1953).

[2] *L. Marchlewski* und *O. Wyrobek*, Bull. Acad. Polon. **1929** A, 93; **1934** A, 22.

[3] *E. B. Hughes, H. H. G. Jellinek* und *B. A. Ambrose*, J. Physic. Coll. Chem. **53**, 410 (1949).

[4] *M. L. Swain, A. Eisner, C. F. Woodward* und *B. A. Brice*. J. Amer. Chem. Soc. **71**, 1341 (1949).

geführt werden, da die Absorptionsbanden des α-Dimethylaminopyridins, das ja keine Tautomerie zeigen kann, noch stärker bathochrom verschoben sind ($\nu'_{max} = 32000\ cm^{-1}$)[5]. Bei welcher Wellenlänge eine Verbindung absorbiert, hängt nicht nur von der Größe der Resonanzenergie ab, sondern es ist dafür auch entscheidend, ob durch die Resonanz, die zwischen den möglichen Formen herrscht, die angeregten Zustände mehr stabilisiert werden als der Grundzustand oder umgekehrt. Eine Stabili-

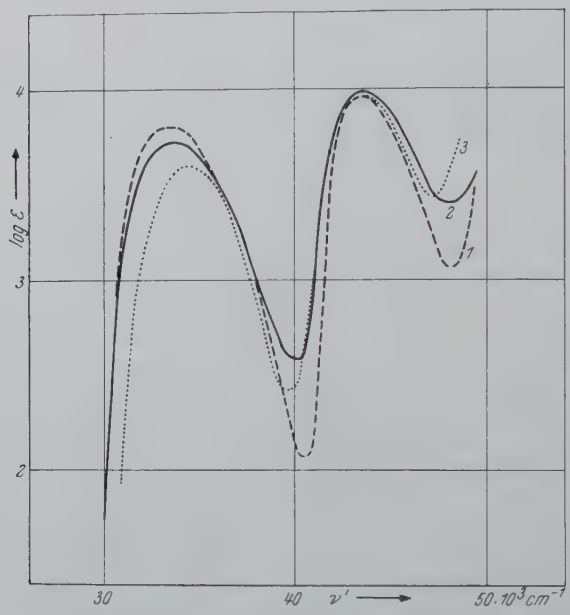


Abb. 2. *2-Aminopyridin.* 1 in 0,05 n HCl; 2 in Wasser; 3 in 0,05 n NaOH

sierung des Anregungszustandes führt zu einer Verringerung der potentiellen Energie desselben und damit zu einer Verringerung der Energiedifferenz zwischen Grundzustand und Anregungszustand. Im Spektrum äußert sich dies durch eine bathochrome Verschiebung der Absorptionsbanden. So könnte also die Rotverschiebung der Banden des 2-Aminopyridins gegenüber denen des nichtsubstituierten Pyridins mit einer Vergrößerung des Anteiles der polaren Strukturen am ersten Anregungszustand erklärt werden.

In saurem Medium tritt bei den entsprechenden Aminoderivaten der Aromatenreihe eine starke hypsochrome Verschiebung auf. Sie beträgt beispielsweise beim Anilin und α-Naphthylamin etwa 300 Å. Man erklärt dies damit, daß an das Stickstoffatom der Aminogruppe ein Proton

[5] *Y. L. Goldfarb, O. N. Setkina* und *Y. L. Danyushevskii,* J. Gen. Chem. (russ.) **18**, 124 (1948).

angelagert wird, wodurch ihre auxochrome Wirkung aufgehoben wird. Bei den untersuchten Aminoderivaten des Pyridins findet sich diese hypsochrome Verschiebung in saurer Lösung jedoch nicht. Beim 2-Aminopyridin zeigt sich in 0,05 n HCl, wie schon beim nichtsubstituierten Pyridin, eine stärkere Ausprägung der Banden. Das längerwellige der beiden Maxima ist intensiver geworden und hat eine bathochrome Ver-

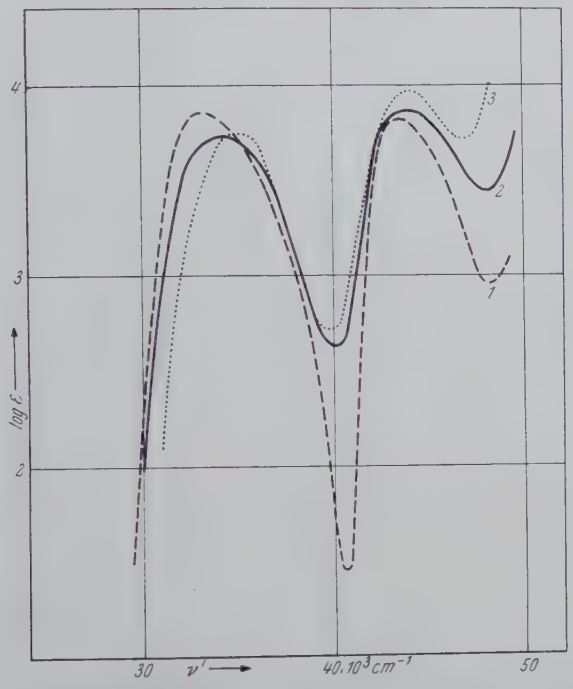


Abb. 3. *2-Amino-3-methyl-pyridin.* 1 in 0,05 n HCl; 2 in Wasser; 3 in 0,05 n NaOH

schiebung erfahren. Auch eine Erhöhung der Säurekonzentration führt zu keiner weiteren Änderung in der Lage der Banden.

Um festzustellen, welchen Einfluß eine zusätzliche Substitution in β-Stellung durch eine Methylgruppe hat, wurde das 2-Amino-3-methylpyridin (2-Amino-β-picolin) untersucht (Abb. 3). Das Absorptionsspektrum einer wäßrigen Lösung dieser Verbindung zeigt fast keinen Unterschied gegenüber dem des 2-Aminopyridins in Wasser. In 0,05 n HCl erfahren die beiden Minima eine viel stärkere Ausprägung, außerdem ist die Intensität des ersten Maximums größer und es liegt bei einer kleineren Wellenzahl.

Noch deutlicher wird die Abhängigkeit des Absorptionsspektrums von der Wasserstoffionenkonzentration beim 2,6-Diaminopyridin (Abb. 4). In wäßriger Lösung erscheint das Spektrum noch etwas stärker gegen

Rot verschoben als das des einfach substituierten Aminopyridins (Abb. 2). Dabei wird die kürzerwellige Bande von dieser Verschiebung stärker betroffen. Das Maximum dieser Bande liegt nun bei einer Wellenzahl von etwa 41500 cm^{-1} gegenüber 43700 cm^{-1} beim 2-Aminopyridin. In saurem Medium wird die längerwellige Bande stark bathochrom verschoben, die Intensität des ersten Maximums steigt und die Intensitäts-

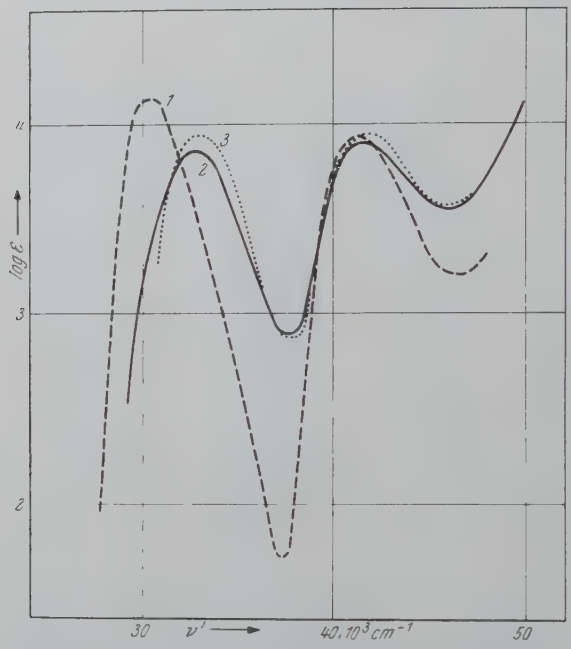


Abb. 4. *2,6-Diaminopyridin.* 1 in 0,05 n HCl; 2 in Wasser; 3 in 0,05 n NaOH

unterschiede zwischen diesem Maximum und dem nachfolgenden Minimum sind mehr als doppelt so groß geworden als sie in neutralem, bzw. alkalischem Medium waren.

Zusammenfassend läßt sich also folgendes sagen: Die Absorptionsspektren des Pyridins und seiner untersuchten Derivate zeigen eine deutliche Abhängigkeit vom pH-Wert des Lösungsmittels. In saurem Medium wird an das Stickstoffatom des Ringes ein Proton angelagert und es bildet sich das Pyridiniumion. Die Banden des Absorptionsspektrums dieses Pyridiniumions sind viel intensiver als die des nicht ionisierten Pyridinmoleküls. Beim längerwelligen Maximum der untersuchten Pyridinderivate zeigt sich neben der Intensitätserhöhung durchwegs eine bathochrome Verschiebung, während das zweite Maximum sowohl in bezug auf Intensität als auch seine Lage ziemlich konstant ist.

Experimentelles

Die Spektren wurden teils mit einem *Beckman*-Spektralphotometer, Modell DU, teils mit einem Spektrophotometer der Firma Zeiß, Oberkochen, aufgenommen. Die untersuchten Substanzen waren Handelsprodukte, die bis zur optischen Konstanz gereinigt wurden.

Pyridin. Die Reinigung erfolgte durch mehrmaliges Destillieren bei Atmosphärendruck. Sdp. 114°.

2-Aminopyridin. Diese Substanz wurde mehrmals aus wenig Wasser umkristallisiert. Schmp. 56°.

2-Amino-3-methylpyridin (2-Amino-β-picolin). Hier war nach dreimaliger Vakuumdestillation optische Konstanz erreicht ($Sdp._{12}$ 102°). In gereinigtem Zustand ist die Substanz farblos, nach längerem Stehen färbt sie sich jedoch gelb und auch das UV-Absorptionsspektrum ändert sich sehr bald.

2,6-Diaminopyridin. Bei dieser Verbindung führte oftmaliges Umkristallisieren aus wenig Wasser zum Ziel. Schmp. 121°.

Den European Research Associates, Brüssel, sei für die Bereitstellung von Mitteln für die Durchführung dieser Arbeit Dank gesagt. Dem Institutsvorstand, Herrn Professor Dr. *O. Kratky*, danke ich für sein förderndes Interesse und Herrn Dr. *J. Schurz* für wertvolle Anregungen.

Die UV-Absorption der Acetale

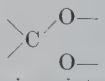
Von

J. Schurz und E. Kienzl

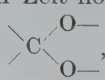
Aus dem Institut für physikalische Chemie der Universität Graz

Mit 9 Abbildungen

(Eingegangen am 23. November 1956)

Es werden UV-spektrophotometrische Messungen an 9 Substanzen beschrieben, die die Acetal-Konfiguration enthalten, nämlich Formaldehyddimethylacetal. Acetaldehyddimethylacetal, Acetaldehyddiäthylacetal Acetaldehydäthylenglykolacetal, 2-Dimethyl-4-hydroxymethyl-1,3-dioxolan, Orthoameisensäuretrimethylester, Orthoameisensäuretriäthylester, Methyl-α-D-glukosid und Polyvinylbutyral. Aus diesen Untersuchungen geht mit ziemlicher Sicherheit hervor, daß der Acetalkonfiguration  Chromophorcharakter im UV zukommt, das heißt, sie zeigt eine schwache, aber signifikante Eigenabsorption im Bereich von 3700 bis 3800 mm^{-1} mit einem $\log \varepsilon$ zwischen — 2,5 und — 1,5.

Einleitung

Die Frage nach der UV-Absorption der Acetale wurde schon mehrmals gestellt. Es ist zur Zeit noch umstritten, ob der wesentlichen Konfiguration der Acetale  , die ja auch in den Ketalen und Glykosiden — und letztlich auch in den Orthoestern, die bekanntlich eher den Acetalen als normalen Estern gleichen — vorkommt, als Chromophor im Quarz-UV betrachtet werden kann. Erneut aufgerollt wurde diese Frage im Zusammenhang mit der Eigenabsorption der Cellulose, die mit den vorhandenen Chromophoren nicht eindeutig erklärt werden kann[1]. Nun tritt die Beobachtung, daß Polymere ein Absorptionsverhalten

[1] *E. Treiber*, Kolloid-Z. **130**, 39 (1953).

zeigen, das auf Grund ihrer chemischen Zusammensetzung nicht erwartet werden dürfte, öfters auf, ein prägnantes Beispiel ist das Polyacrylnitril[2]. Man hat hier eine Reihe von Erklärungsmöglichkeiten; auch für die Cellulose wurde diese Frage schon mehrmals diskutiert. In dieser Arbeit soll versucht werden, eine Teilfrage zu diesem Komplex zu lösen, nämlich die, ob dem Acetal-Chromophor eine Eigenabsorption zukommt. Einer späteren Arbeit soll dann die Diskussion der Cellulose-Eigenabsorption vorbehalten bleiben. *Berndt*[3] kommt in einer kritischen Besprechung des Acetal-Chromophors zum Schluß, daß bisher nur eine einzige Messung einwandfrei für seine Existenz spricht, nämlich die an Glykolacetal von *Felbinger*[4]. Nun hatten wir Grund zu vermuten, daß der auffallende Zacken in der UV-Kurve des Glykolacetals eine hartnäckige Verunreinigung mit Benzol ist, da in der technischen Herstellung vieler Acetale die Abtrennung mittels azeotroper Destillation mit Benzol erfolgt; wie später ausgeführt werden soll, konnten wir solche Benzolspuren in vielen Fällen beobachten und manchmal waren sie so hartnäckig, daß es nicht gelang, sie vollständig zu entfernen. Es schien also auf alle Fälle erwünscht, die UV-Absorption der Acetale an einem breiteren Versuchsmaterial erneut zu studieren.

Schließlich sei noch der Hinweis angefügt, daß auch bei den Cyanhydrinen ähnliche Verhältnisse vorliegen; offenbar wirkt die C N-Gruppe ähnlich wie die OH-Gruppe beim Zustandekommen der UV-Absorption. Darüber sind ebenfalls Untersuchungen im Gange, über die getrennt berichtet werden soll.

Experimentelles

Sämtliche Messungen wurden im *Beckman*-Spektralphotometer, einige wenige auch im *Zeiß*-Opton-Gerät durchgeführt. Angegeben ist stets $\log \varepsilon$ als Funktion der Wellenzahl ν' $(= 1/\lambda)$, wobei der molare Extinktionskoeffizient ε gegeben ist als

$$\varepsilon = E/d \cdot c$$

(d Schichtdicke in Zentimeter, E die gemessene Extinktion) und c in Mol/l angegeben ist. Gibt man die Konzentration c' in g/100 ml an (für Substanzen mit unbekanntem Molekulargewicht), so erhält man dementsprechend einen spezifischen Extinktionskoeffizienten ε'. Im allgemeinen war eine *Tyndall*-Korrektur nicht notwendig, wo sie ausgeführt wurde, ist dies besonders angegeben.

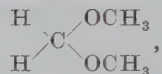
Die einzelnen Präparate standen in verschiedenen Reinheitsgraden zur Verfügung und mußten daher in vielen Fällen selbst bis zur optischen Konstanz gereinigt werden. Diese Reinigungsoperationen sowie die physikalischen Daten der einzelnen Substanzen sind bei deren Besprechung näher beschrieben. Jedoch kann für alle Acetale festgestellt werden, daß die

[2] *E. Treiber, W. Berndt* und *H. Toplak*, Angew. Chem. **67**, 69 (1955).
[3] *W. Berndt*, Mh. Chem. **85**, 387 (1954).
[4] *W. Felbinger*, Diss. Univ. Graz (1952).

Reinigung bis zur optischen Konstanz sehr schwierig ist wegen der immer stattfindenden Zersetzung durch die Rückbildung von Aldehyd. Deshalb müssen die Spektren auch unmittelbar nach der Reinigung aufgenommen werden, durch längeres Stehen treten stets bereits wieder deutliche Änderungen im Spektrum auf.

Die Ergebnisse

Die Resultate unserer Messungen an Formaldehyddimethylacetal, Acetaldehyddimethylacetal, Acetaldehyddiäthylacetal, Glykolacetal, 2-Dimethyl-4-hydroxymethyl-1,3-dioxolan, Orthoameisensäuretrimethylester, Orthoameisensäuretriäthylester, Methyl-α-D-glukosid und Polyvinylbutyral sollen im folgenden beschrieben werden.

Formaldehyddimethylacetal (Methylal). 
Sdp.$_{760}$ 42,3, $\varrho = 0{,}8665_{15°}$.

Uns stand ein kommerzielles Produkt zur Verfügung, das von der Herstellerfirma mit „reinst" bezeichnet wurde. Die UV-Absorption dieser Probe (Abb. 1, Kurve *1*), homogen vermessen, zeigt zunächst ein deutliches Maximum bei etwa 3480 mm^{-1}, das offensichtlich einer Carbonylgruppe zukommt, und drei ausgeprägte Zacken bei 3830, 3920 und 4010 mm^{-1}, die ganz ohne Zweifel Benzolspuren zuzuschreiben sind. Da der Siedepunkt des Methylals von dem des Benzols (80°) genügend verschieden ist, konnten wir hoffen, durch wiederholte Destillation die Benzolspuren zu entfernen. Gleichzeitig sollte versucht werden, eventuell vorhandenen freien Aldehyd durch eine Behandlung mit Natriumbisulfit abzutrennen. So wurde das Methylal mit konz. $NaHSO_3$-Lösung gründlich ausgeschüttelt, dann mit NaOH neutralisiert, mit Na_2SO_4 sicc. getrocknet und das reine Acetal abdestilliert. Abb. 1, Kurve *2*, zeigt die Absorptionskurve dieses Produktes. Wie man sieht, ist wohl die Gesamtabsorption abgesunken, jedoch sind die Benzolzacken erhalten und auch die Carbonylabsorption bei etwa 3500 mm^{-1} ist nach wie vor vorhanden. Weitere dreimalige Destillation dieses Produktes, wobei stets der bei 42,3° übergehende Anteil aufgefangen wurde, ergab das Spektrum Kurve *3* der Abb. 1. Die Benzolzacken sind verschwunden, jedoch ist die Carbonylabsorption immer noch deutlich vorhanden. Offensichtlich gelingt es hier tatsächlich infolge des großen Intervalles der Siede-

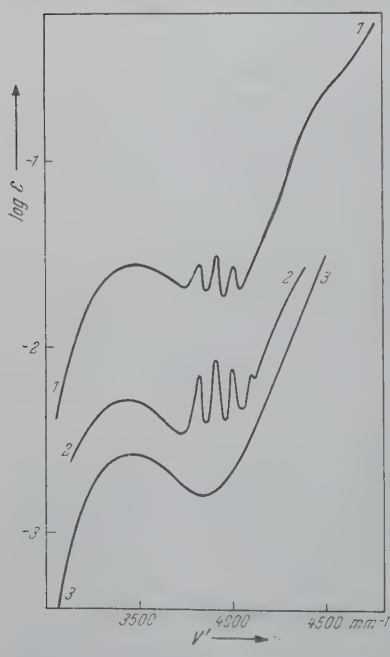
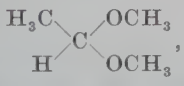


Abb. 1. Formaldehyddimethylacetal (homogen); *1* Handelspräparat chemisch reinst; *2* nach $NaHSO_3$-Behandlung abdestilliert; *3* nach weiterer dreimaliger Behandlung

punkte, das Benzol zu entfernen. Was die Carbonylabsorption betrifft, so haben wir zu bedenken, daß die Acetalbildung eine Gleichgewichtsreaktion ist, das heißt auch bei noch so extremer Reinigung wird sich stets sofort etwas freier Aldehyd rückbilden. Diese Rückbildung erfolgt nun nach Maßgabe der Stabilität des Acetals; es erscheint durchaus plausibel, daß das Acetal des Formaldehyds wenig stabil ist und verhältnismäßig leicht Aldehyd rückbildet. Bedenkt man, daß $\log \varepsilon$ für Formaldehyd ungefähr 1 ist, die hier beobachtete Absorption jedoch zwischen — 3 und — 2 liegt, so sieht man, daß bereits $^1/_{1000}$ bis $^1/_{10000}$ rückgebildeter Formaldehyd die beobachteten Effekte erklären könnte; ein solches geringes Ausmaß der rückläufigen Reaktion wird man aber ohne weiteres annehmen können. Zu erklären wäre noch, warum die Carbonylabsorption nicht die bekannte Feinstruktur des Formaldehyds zeigt (zwischen 3100 und 3400 mm^{-1}), wie sie z. B. beim Lösungsspektrum des Formaldehyds in Alkohol beobachtet wird. Dies kann aber unserer Ansicht nach ohne weiteres durch einen Lösungsmitteleinfluß gedeutet werden, denn wir messen hier Formaldehyd in äußerst geringer Konzentration in Methylal gelöst, so daß starke Wechselwirkung mit den Lösungsmittelmolekülen und damit Verwaschung der Feinstruktur zu einer breiten Bande durchaus wahrscheinlich ist.

Die zweite Alternative, daß die Zacken die verschobene Absorption des Formaldehyds sind und das Maximum bei 3500 mm^{-1} dem Acetal-Chromophor zukommt, halten wir für sehr unwahrscheinlich. Erstens liegen die Zacken mit nahezu quantitativer Genauigkeit dort, wo sie bei Benzol zu erwarten sind, und zweitens müßte die $NaHSO_3$-Behandlung irgendeinen Einfluß auf die Zacken haben, falls diese dem Formaldehyd zukommen. Die NaOH-Behandlung sollte unschädlich sein, da Acetale gegen Alkalien beständig sind.

Acetaldehyddimethylacetal.



Sdp.$_{760}$ 63 bis 64°, $\varrho = 0{,}8476_{20°}$.

Hier stand uns ein kommerzielles technisches Produkt zur Verfügung, das ebenfalls homogen vermessen wurde. Die Absorption des technischen Produktes zeigt, daß es schon verhältnismäßig rein ist (Abb. 2, Kurve *1*), vor allem aber finden wir keine Spur der Benzolzacken. Die Reinigung wurde durch mehrmalige Destillation sowie Behandlung mit Aktivkohle versucht. Hierbei zeigte sich, daß die Aktivkohle nicht besonders effektiv war. Destillation allein erwies sich als günstiger. Nach mehrmaliger (6facher) Destillation erhielten wir schließlich ein optisch konstantes Produkt, es ist in Abb. 2, Kurve *2*, wiedergegeben. Man sieht nun deutlich ein Maximum bei 3580 mm^{-1}, das wir in Analogie zum Methylal dem rückgebildeten Acetaldehyd zuschreiben möchten, also dem Carbonyl-Chromophor. Was die Höhe der Extinktion betrifft, so gilt das bei Methylal Gesagte, wieder würde etwa $^1/_{1000}$ Rückbildung genügen, um den beobachteten Effekt zu erklären.

Wenn wir unsere Erklärung des Maximums um 3500 mm^{-1} als richtig annehmen, so erscheint es demzufolge unmöglich, diese niederen und daher nicht sehr stabilen Acetale soweit zu reinigen, daß die Aldehydabsorption vollständig eliminiert ist. Solange dies aber nicht der Fall ist, könnten wir nicht entscheiden, ob die bei etwa 3700 bis 3800 mm^{-1} zu erwartende Acetalabsorption vorhanden ist oder nicht, denn diese wird gewiß sehr niedrig liegen und daher durch das flache Minimum bei den Acetalen verdeckt sein.

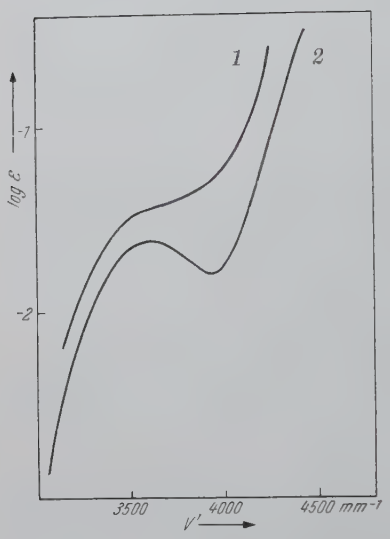


Abb. 2. Acetaldehyddimethylacetal (homogen); *1* technisches Präparat; *2* nach zweimaliger Destillation

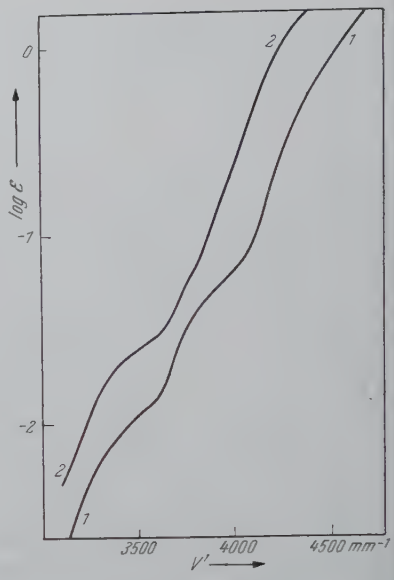
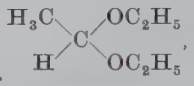


Abb. 3. Acetaldehyddiäthylacetal; *1* nach 5maliger Destillation; *2* dasselbe Präparat nach dreitägigem Stehen

Acetaldehyddiäthylacetal.

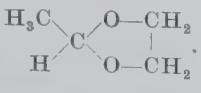


Sdp.$_{760}$ 102 bis 104°, $\varrho = 0{,}852_{20}$°.

Ausgangsprodukt war ein kommerzielles Präparat, welches im Rohzustand eine steile Absorption ohne deutlich erkennbare Schulter zeigte. Die Reinigung erfolgte durch mehrmalige Destillation bei gewöhnlichem Druck. Nach 5maliger Destillation war die zwischen 101,5 und 102,5° übergehende Fraktion optisch konstant; ihr Spektrum (homogen) ist in Abb. 3, Kurve *1*, gegeben. Wir erkennen nun das Carbonylmaximum bei 3500 mm^{-1} nur mehr als Schulter, was darauf hindeutet, daß die Rückbildung des Aldehyds wesentlich langsamer erfolgt als bei den vorher beschriebenen Substanzen. Dagegen sehen wir eine sehr deutliche Schulter bei etwa 3800 mm^{-1}, die wir wohl dem Acetal-Chromophor zuordnen werden müssen. Die Höhe dieser Acetalabsorption liegt bei etwa — 1,5 in log ε, während die Carbonylabsorption wesentlich tiefer liegt, wie man in Abb. 3 sofort sieht.

Um nun die hier offensichtlich verlangsamte Rückbildung des Aldehyds zu beobachten, ließen wir die Probe der Kurve *1* in Abb. 3 drei Tage stehen und nahmen dann wiederum ihr Spektrum auf, es ist in Abb. 3, Kurve *2*, dargestellt. Man sieht, daß die Carbonylschulter bei etwa 3500 mm^{-1} um etwa eine halbe Zehnerpotenz in log ε gestiegen ist, und dieser Anstieg genügt offensichtlich bereits, um die Acetalschulter nahezu zum Verschwinden zu bringen. Diese Beobachtung stützt unseres Erachtens unsere Vermutung, daß bei Substanzen mit rasch erfolgender Rückbildung von Aldehyd die schwache Acetalabsorption infolge Überlagerung der Carbonylabsorption überhaupt nicht zu beobachten ist.

Äthylenglykolacetal (Glykolacetal).



Sdp.$_{760}$ 81,5 bis 82,5°, $\varrho = 0{,}987_{15°}$.

Auch hier stand uns ein handelsübliches Produkt zur Verfügung, welches nach einmaliger Destillation das Spektrum Abb. 4, Kurve *1*, zeigte. Wir versuchten nun die Reinigung durch mehrmalige Destillation. Abb. 4, Kurve *2*, zeigt das Ergebnis nach 5facher sorgfältiger Destillation, wobei stets der zwischen 81,5 und 82,5° übergehende Anteil aufgefangen wurde. Wir sehen sofort zwei Dinge. Zunächst ist die Carbonylabsorption um 3500 mm^{-1} recht schwach, viel schwächer als beim ungereinigten Produkt, so daß man hier kaum noch von einem Maximum sprechen kann. Dies ist auch plausibel, denn man sieht ein, daß infolge der ringförmigen Struktur diese Verbindung stabiler sein wird als die einfachen Acetale (höherer Siedepunkt!), wodurch die Rückreaktion, das heißt Aldehydbildung, viel langsamer und schwächer erfolgen wird, so daß eine Befreiung von Aldehyd eher möglich erscheint. Zum andern aber finden wie wieder die Zacken bei 3830, 3920 mm^{-1}; die letzte Zacke geht vielleicht im steilen Aufschwung unter. Wir werden nicht zögern, diese Zacken wiederum Benzolspuren zuzuordnen. Dann allerdings müssen wir annehmen, daß auch der von *Felbinger* beobachtete und beschriebene Zacken bei etwa 3850 mm^{-1} ebenfalls solchen Benzolspuren zuzuschreiben ist. Da der Siedepunkt des Glykolacetals fast gleich ist dem des Benzols, erscheint eine Trennung durch Destillation auch aussichtslos. Wir haben daher in diesem Falle einen Umweg beschritten. Zunächst haben wir durch Behandlung mit Natriumbisulfit wiederum den freien Aldehyd entfernt, so daß Acetal verunreinigt mit Benzol zurückblieb. Daraus entfernten wir zunächst das überschüssige Bisulfit durch Neutralisation mit NaOH und mehrmaligem Ausschütteln mit Wasser zur Entfernung der Salze. Zuletzt stellten wir aus dem so gereinigten Acetal mit destilliertem Wasser wäßrige Auszüge her, in denen nach unserer Erwartung reines Acetal in Wasser gelöst vorhanden sein sollte, da die Spuren Benzol gewiß in der Hauptmenge des Acetals zurückbleiben würden. Derartige wäßrige Auszüge haben wir nun im Spektrophotometer untersucht, wobei wir zur Konzentrationsbestimmung annahmen, daß gesättigte Lösungen von Glykolacetal in Wasser vorlägen; aus der bekannten maximalen Löslichkeit von Glykolacetal in Wasser konnten wir dann die Konzentration und damit den molaren

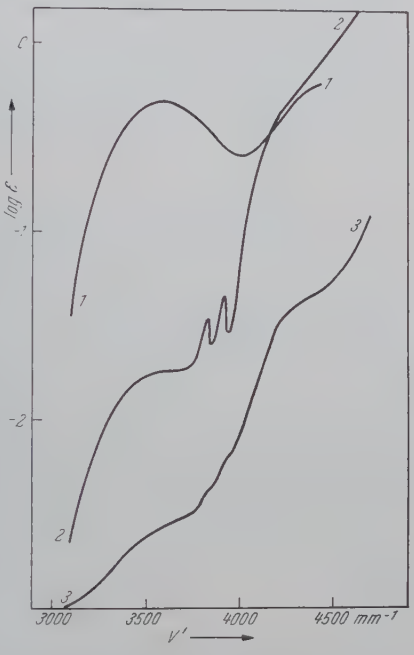
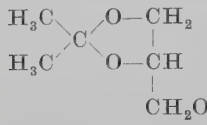


Abb. 4. Glykolacetal (homogen bzw. in Wasser); *1* Handelspräparat nach einmaliger Destillation; *2* nach 5facher Destillation; *3* wäßriger Auszug aus dem mit $NaHSO_3$ behandelten Produkt

Extinktionskoeffizienten errechnen. Abb. 4, Kurve *3*, gibt das Resultat. Naturgemäß können wir der absoluten Höhe des Extinktionskoeffizienten hier nur geringes Gewicht zulegen, da infolge der beschriebenen Manipulationen beträchtliche Fehler möglich sind (wahrscheinlich ist der beobachtete $\log \varepsilon$ zu klein), jedoch sehen wir anderseits, daß die Benzolzacken völlig verschwunden sind und daß ebenso die Carbonylabsorption weg ist. Wir können also annehmen, daß wir in der verbleibenden Schulter dieser Kurve tatsächlich die Absorption des Acetal-Chromophors vorliegen haben, welche demzufolge recht gering ist ($\log \varepsilon$ zwischen — 3 und — 2) und im Gebiet um 3700 mm^{-1} liegt.

2-Dimethyl-4-hydroxymethyl-1,3-dioxolan (Solketal, Glyzerinaldehydketal).



, Sdp.$_{760}$ 190°, Sdp.$_{10-11}$ 82 bis 83°, $\varrho = 1{,}0652_{15°}$.

Diese neuerdings als Lösungsmittel bekannt gewordene Substanz[5], ein Glyzerinaldehydketal, wurde uns chemisch rein von Dr. *Limontschew* freundlicherweise zur Verfügung gestellt. Zunächst ist beim Betrachten der Formel schon zu erwarten, daß wir es hier mit einem recht stabilen Acetal zu tun haben (Ringschluß, Ketal des Glyzerinaldehyds, sehr hoher Siedepunkt). Tatsächlich können wir auch im UV-Spektrum keine Carbonylbande finden, sondern nur eine Schulter bei etwa 3800 mm^{-1}, deren Extinktion allerdings recht hoch liegt. Wir werden diese Absorption der Acetalgruppierung zuordnen können, jedoch legt der hohe Extinktionskoeffizient die Vermutung nahe, daß weitere Reinigung und Messung unmittelbar danach noch bessere Resultate liefern könnten. Daher haben wir das Produkt noch im Vakuum destilliert. Nach 3maliger Destillation bei 86° und 15 mm Hg erhielten wir eine optisch konstante Fraktion, die wir homogen vermessen haben. Das Ergebnis ist in Abb. 5 dargestellt. Wir sehen ganz deutlich ein Absorptionsmaximum bei 3740 mm^{-1} mit einem Extinktionskoeffizienten $\log \varepsilon$ von etwa — 1,8. Diese Absorption muß nun tatsächlich die ungestörte Acetalabsorption sein, wofür einerseits die Lage und anderseits auch die Höhe der Extinktion sprechen. Eine Störung durch rückgebildeten Aldehyd findet hier infolge der Stabilität des Solketals nicht statt, so daß wir an dieser Verbindung die Acetalabsorption sehr schön und deutlich beobachten können.

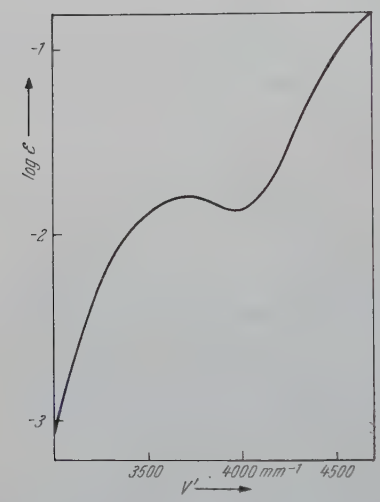
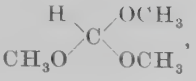
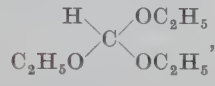


Abb. 5. Solketal (homogen), nach dreimaliger Destillation des chemisch reinen Produktes

[5] *E. Mikschik*, Mitt. Forsch. Inst. Wirtsch. Österr. 8, 149 (1954); 9, 153 (1955).

Orthoameisensäuretrimethylester (in Alkohol). 
Sdp.$_{760}$ 98,5 bis 100°, $\varrho = 0{,}973_{23}$°.

Die Orthoameisensäureester gleichen infolge ihrer Häufung von OH Gruppen an einem C-Atom eher den Acetalen als den Estern, so sind sie wie jene gegen Alkalien beständig. Uns stand ein Präparat zur Verfügung, das uns in bereits sehr reinem Zustand von Dr. *Limontschew* freundlicherweise überlassen wurde. Wir führten daran keine weiteren Reinigungsoperationen mehr durch, nachdem eine Destillation bei 15 mm Hg (Sdp. 24 bis 24,5°) keine Änderung der Absorption ergab. Das Spektrum ist in Abb. 6, Kurve *1*, wiedergegeben. Wir finden ein deutliches Maximum bei 4100 mm^{-1}. Die Ursache dieses Maximums können wir nicht einwandfrei deuten (das Maximum der Ameisensäure liegt bei 4300 mm^{-1}), jedenfalls ist für uns wichtig, daß wir hier im Bereich um 3800 mm^{-1} bereits eine Absorption finden.

Orthoameisensäuretriäthylester (in Alkohol). 
Sdp.$_{760}$ 145°, $\varrho = 0{,}896_{48}$°.

Hier stand uns ein Handelsprodukt zur Verfügung, das durch mehrmalige Destillation bei 15 mm Hg und Auffangen der Fraktion zwischen 46 und 47° bis zur optischen Konstanz gereinigt wurde. Die Absorptionskurve des gereinigten Produktes ist in Abb. 6, Kurve *2*, wiedergegeben. Wir sehen hier eine deutliche Schulter bei 3800 bis 3900 mm^{-1} und sind sehr geneigt, diese der Acetalkonfiguration zuzuschreiben. Natürlich wird man bei den Orthoestern nicht erwarten dürfen, daß man die Acetalabsorption bei derselben Wellenzahl findet wie bei den Acetalen selbst, da hier drei Sauerstoffe am Kohlenstoff hängen gegenüber nur zwei bei den Acetalen; vielleicht ist dies die Ursache der abweichenden Absorptionsanlagen bei den beiden vermessenen Orthoameisensäureestern.

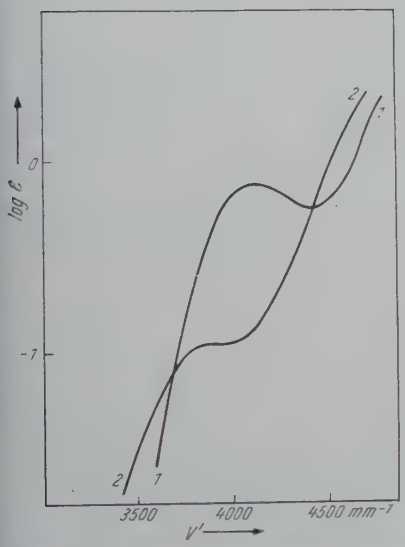


Abb. 6. *1* Orthoameisensäuretrimethylester (in Äthanol); *2* Orthoameisensäuretriäthylester (in Äthanol)

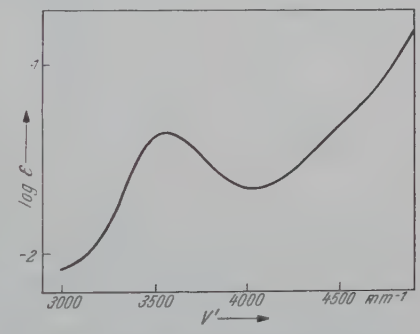
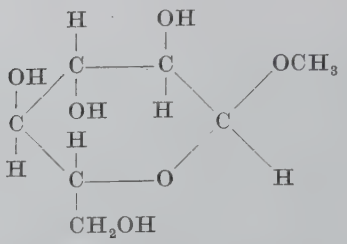


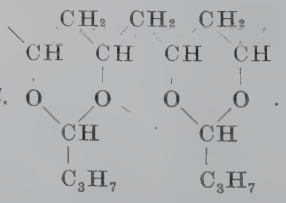
Abb. 7. Methyl-α-D-glukosid in Wasser

Methyl-α-D-glukosid.
Sdp. 168°, $\varrho = 1{,}46\,\frac{30}{4}$.



Dieses Präparat wurde uns von der Corn Products Refining Company, New York, freundlicherweise zur Verfügung gestellt und zwecks Reinigung aus 80% wäßr. Äthanol umkristallisiert. Nach 2maliger Umkristallisation war die Substanz optisch konstant, doch ist zu bemerken, daß die ganzen Reinigungsoperationen wohl die Höhe des beobachteten Maximums, nicht aber seine Lage änderten. Die Absorptionskurve der gereinigten Substanz in wäßr. Lösung ist in Abb. 7 wiedergegeben. Man beobachtet ein deutliches Maximum bei 3570 mm^{-1} mit einer Extinktion von log ε etwa — 1,4. Auch *Berndt*[3] gibt in seiner Arbeit über den Acetal-Chromophor die UV-Absorptionskurve von selbsthergestelltem Methyl-α-glukosid an und findet ein Maximum bei 3620 mm^{-1} mit einem log ε von — 1,5, also abgesehen von der Differenz in der Lage gute Übereinstimmung. Was nun die Zuordnung betrifft, so wird man zunächst einmal an Verunreinigungen denken; die Differenz in der Lage des Maximums bei den Messungen *Berndt*s und den unsrigen würde dafür sprechen, da bei der verschiedenen Herkunft der Präparate verschiedene Verunreinigungen plausibel erscheinen. Wollte man dieses Maximum, dessen Lage eher dem Carbonyl-Chromophor entspricht, jedoch der Acetalkonfiguration zuordnen, so könnte man ins Feld führen, daß α-Glukoside weniger symmetrisch gebaut sind als β-Glukoside und noch weniger als die einfachen Acetale, was vielleicht auch eine bathochrome Verschiebung bewirken könnte. Doch sind für die Entscheidung dieser Frage wohl noch mehr Versuche an einfachen Glukosiden und Oligosacchariden notwendig, so daß wir besser die Herkunft des deutlichen Maximums beim α-Methylglukosid vorläufig offenlassen.

Polyvinylbutyral.



Als letztes haben wir schließlich ein hochpolymeres Modell untersucht, und zwar ein Polyvinylbutyral, das uns von den Farbenfabriken Hoechst freundlicherweise zur Verfügung gestellt wurde. Wie man in der oben dargestellten Strukturformel dieser Substanz sieht, enthält sie sehr viele Acetal-Chromophore und sollte daher ein brauchbares Modell für die Cellulose darstellen. Es standen uns zwei verschiedene Präparate zur Verfügung, die beide durch mehrmaliges Umfällen aus Alkohol mit Wasser gereinigt und dann in Alkohol gelöst vermessen wurden. Das eine Präparat zeigte stets eine deutlich sichtbare Trübung, welche Anlaß zu einem starken *Tyndall*-Effekt war. Durch Filtrieren konnte zwar die sichtbare Trübung entfernt werden, doch zeigt die Absorptionskurve (Abb. 8, Kurve *1*), daß offensicht-

lich immer noch ein deutlicher *Tyndall*-Effekt die Eigenabsorption überlagert. Nach Anbringung einer *Tyndall*-Korrektur erhielten wir die Kurve *2* in Abb. 8, die nun deutlich ein Maximum bei 3680 mm^{-1} zeigt. Das zweite Präparat zeigte nicht diesen starken *Tyndall*-Effekt und ergab nach 3maliger Umfällung die Absorptionskurve *3* in Abb. 6, welche in ihrer Form und Lage haargenau mit Kurve *2* übereinstimmt, nur im ganzen etwas höher liegt. Wir beobachten also beim Polyvinylbutyral eine deutliche Absorption bei 3680 mm^{-1}, das ist ziemlich genau im gleichen Gebiet, wo auch die Eigenabsorption der Cellulose liegt. Wir werden wohl auch diese Absorption den Acetal-Chromophoren im Polyvinylbutyral zuordnen können.

Nach Angabe der Erzeugerfirma enthalten die hier vermessenen Polyvinylbutyrale 76,5% Acetal, 1,1% Acetat und 21,1% freie Hydroxyle. Die freien Hydroxyle und das eine Prozent Acetat absorbieren kaum, so daß die beobachtete Absorption wohl recht eindeutig den Acetalgruppen zuzuschreiben sein wird.

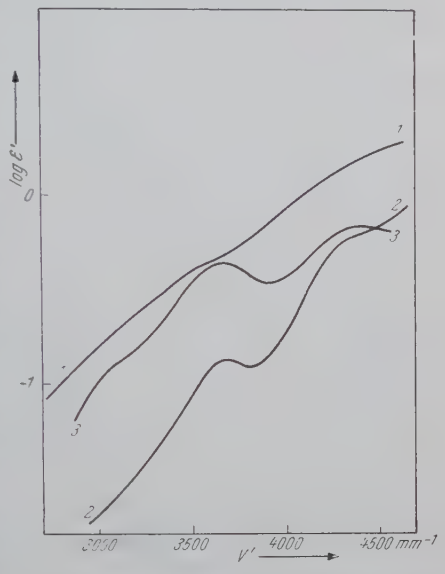


Abb. 8. Polyvinylbutyral (in Äthanol); *1* Produkt A nach Filtration; *2* Produkt A nach *Tyndall*-Korrektur; *3* Produkt B

Diskussion der Ergebnisse

Die Acetale bilden sich bekanntlich aus Aldehyden und Alkoholen. Sie sind beständig gegen Alkalien, werden jedoch durch H^+-Ionen verseift. Aber die Acetalbildung ist an sich eine Gleichgewichtsreaktion, so daß man stets mit einer geringen Menge freiem Aldehyd im Acetal rechnen muß. Die Halbacetale sind unbeständig. Die Orthoester sind ebenfalls gegen Alkalien beständig und offenbaren so ihre nahe Verwandtschaft zu den Acetalen.

Gewisse Anhaltspunkte über die Stabilität der einfachen Acetale erhalten wir schon bei der Betrachtung der Siedepunkte und der Dichten, wie sie in der folgenden Tabelle 1 dargestellt sind.

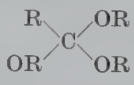
Tabelle 1

Substanz	ϱ	Sdp.
Formaldehyd-dimethylacetal	0,856	44
Acetaldehyd-dimethylacetal	0,8476	64,5
Formaldehyd-diäthylacetal	0,8346	89,0
Acetaldehyd-diäthylacetal	0,8254	102,0
Äthylenglykol-acetal	0,987	82,0
Glyzerinaldehydketal (Solketal)	1,065	190,0

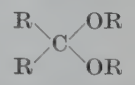
Bei der Betrachtung der Siedepunkte sieht man, daß offenbar die Äthylacetale wesentlich stabiler sind als die Methylacetale, die stabilisierende Wirkung der Äthylgruppe ist größer als die des Überganges vom Formaldehyd zum Acetaldehyd. Das Acetaldehyd-diäthylacetal ist schon recht stabil, aus den Siedepunkten würde man schließen, daß es stabiler ist als das Äthylenglykolacetal. Das Solketal schließlich sollte sehr stabil sein, so daß wir bereits aus diesen sehr qualitativen Betrachtungen schließen dürfen, daß wir am Solketal die Acetalgruppe am besten beobachten können. Alle diese Vermutungen stimmen auch mit den UV-Spektren überein.

Wenn wir unsere beschriebenen Resultate vergleichen, so müssen wir als erstes feststellen, daß es nicht möglich ist, die einfachen Acetale so weit zu reinigen, daß die Carbonylabsorption des in der rückläufigen Reaktion gebildeten Aldehyds verschwindet. Daher liefern diese Substanzen keinen Beitrag zu unserem Problem. Wohl aber gelingt es bei den höheren Acetalen, erstmalig beim Acetaldehyddiäthylacetal, die störende Carbonylabsorption zu eliminieren und dann verbleibt tatsächlich eine Absorption bei etwa 3700 bis 3800 mm^{-1}, die von sehr geringer Extinktion ist ($\log \varepsilon$ zwischen $-2{,}5$ und $-1{,}5$), aber offenbar nunmehr einwandfrei der Acetalkonfiguration zugeschrieben werden muß. Besonders deutlich und klar ist die Acetalabsorption beim Solketal zu beobachten.

Bei den Orthoestern finden wir ebenfalls deutliche Eigenabsorptionen, jedoch sind diese im Vergleich zu den Acetalen hypsochrom verschoben. Wenn wir bedenken, daß die Orthoester gegenüber den Acetalen eine wesentliche Symmetriezunahme aufweisen, wie an Hand der untenstehenden Formelbilder sofort ersichtlich ist, so sehen wir ein, daß diese Symmetrie-



Orthoester



Acetal bzw. Ketal

erhöhung vermehrte Möglichkeiten zur Resonanz über die Brückensauerstoffe, also erhöhte Resonanzverfestigung und damit die beobachtete hypsochrome Verschiebung erbringen kann, obwohl die erhöhte Resonanz bekanntlich nur dann zu einer hypsochromen Verschiebung führt, wenn sie in Grundzuständen stattfindet. Auf alle Fälle deuten die Befunde an den Orthoestern ebenfalls auf eine Eigenabsorption des Acetal-Chromophors.

Die von *Mohler*[6] untersuchten Hydroxyäther sollten ebenfalls die vermutete Absorption zeigen. Tatsächlich finden wir bei ihnen, wie

[6] *H. Mohler* und *J. Sorge*, Helv. Chim. Acta **23**, 1200 (1940). — *H. Mohler*, Das Absorptionsspektrum der chemischen Bindung, S. 64. Jena. 1943.

bereits mehrfach erwähnt, ein Maximum bei 3400 mm^{-1} und eine Schulter bei 3800 mm^{-1}, wobei die letztere unseres Erachtens eindeutig dem Acetal-Chromophor zuzuordnen ist. Das von uns kürzlich vermessene Äthylenkarbonat[7] sollte ebenfalls den Acetal-Chromophor zeigen und man findet auch eine deutliche Schulter um 4000 mm^{-1} und ein flaches Maximum bei 3500 mm^{-1} (vgl. Abb. 9). Während das 3500 mm^{-1}-Maximum offensichtlich dem Carbonyl-Chromophor zukommt, deutet die Absorption um 4000 mm^{-1} wieder auf die Acetalkonfiguration, hier durch den Einfluß der Sauerstoff-Doppelbindung am selben C-Atom hypsochrom verschoben (hohe Symmetrie).

Beim Polyvinylbutyral finden wir das Maximum bei 3680 mm^{-1}, also etwas bathochrom verschoben, aber durchaus im Bereich, der dem Acetal zukommt. Die beobachtete Rotverschiebung könnte damit erklärt werden, daß hier die Symmetrie verringert ist und daher die Resonanzverfestigung zum Teil wegfällt; jedoch erscheint die Lage der Absorption auch ohne diese Erklärung plausibel. Die Häufung der Acetal-Chromophore macht sich in einer allgemeinen Erhöhung der Extinktion bemerkbar, obwohl die einzelnen chromophoren Gruppen voneinander isoliert vorliegen.

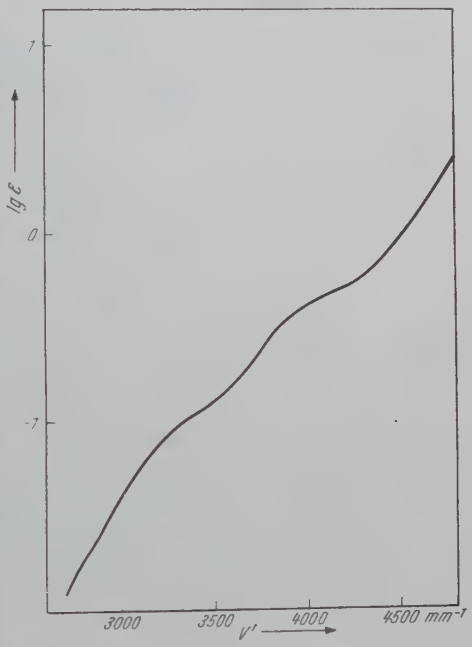


Abb. 9. Äthylencarbonat (10% wäßrige Lösung, mit *Tyndall*-Korrektur)

Beim Methyl-α-glukosid ist die Lage nicht so eindeutig, da zur Erklärung des beobachteten Maximums bei 3570 mm^{-1} entweder eine stark bathochrom verschobene Acetalabsorption herangezogen werden könnte, wobei als Ursache der Verschiebung die geringe Symmetrie genannt werden kann. Anderseits sprechen auch viele Argumente dafür, daß es sich hier einfach um eine hartnäckige Verunreinigung handelt, und schließlich wird man bei der Lage des Maximums um 3500 mm^{-1} auch die Möglichkeit nicht von der Hand weisen dürfen, daß der Carbonyl-

[7] *J. Schurz* und *H. Stübchen*, in Vorbereitung.

Chromophor in irgendeiner Form die Ursache für das beobachtete Absorptionsverhalten ist. So werden wir bis zur endgültigen Klärung der Herkunft des Glukosidmaximums feststellen müssen, daß die UV-Absorption des Methyl-α-glukosids noch nicht eindeutig geklärt ist; sie muß nicht auf die Acetalkonfiguration zurückgehen, jedoch schließt sie eine solche Erklärung nicht aus. Diese Substanz stützt daher zwar den Acetal-Chromophor nicht, aber sie widerspricht ihm auch nicht, so daß unser Gesamtbild nicht gestört wird.

Wenn *Berndt*[3] in seiner kritischen Arbeit als Kronzeugen für den Acetal-Chromophor nur das Glykolacetal vorbringen konnte, so haben wir unseres Erachtens doch nun wesentlich mehr Evidenz vorliegen. Die Messungen an den höheren ringförmigen Acetalen vor allem machen es wahrscheinlich, daß der Acetalkonfiguration eine schwache Eigenabsorption ($\log \varepsilon$ — 2,5 bis — 1,5) bei etwa 3700 bis 3800 mm^{-1} zukommt. Die Befunde an den Orthoestern und an den Hydroxyäthern stärken diese Ansicht ebenfalls, und besonders deutlich wird diese Meinung durch das Verhalten des polymeren Acetals, des Polyvinylbutyrals, gestützt. So glauben wir, daß hiermit als sicher anzunehmen ist, daß den Acetalen eine schwache Eigenabsorption bei 3700 bis 3800 mm^{-1} zukommt. Durch diesen Befund ist eine brauchbare Basis geschaffen für eine erneute Diskussion der Eigenabsorption der Cellulose.

Unserem Institutsvorstand, Herrn Prof. Dr. *O. Kratky*, danken wir für sein förderndes Interesse an dieser Arbeit, der Zellwolle Lenzing A. G. für finanzielle Unterstützung. Ferner danken wir Herrn Dr. *W. Limontschew* für Hilfe bei der Beschaffung und Reinigung von Präparaten sowie den Firmen Farbwerke Hoechst A. G., Hoechst, und Corn Products Refining Company, New York, für die Überlassung von Substanzen.

Über den Einfluß induzierter Ladungen auf den Grundzustand des π-Elektronensystems α,β-ungesättigter Carbonylverbindungen

Von

O. Polansky

Aus dem II. Chemischen Institut der Universität Wien

Mit 2 Abbildungen

(Eingegangen am 15. November 1956)

Mit Hilfe des LCAO-MO-Näherungsverfahrens wird die π-Elektronenverteilung für das konjugierte C=C—C=O-System berechnet. Dem Einfluß der durch Substituenten induzierten Ladungen trägt eine Variation der *Coulomb*-Integrale Rechnung. Der Einfluß auf die Resonanzintegrale wird vernachlässigt. Die erhaltenen Gesamt-π-Elektronenenergien, die Anregungsenergien, π-Elektronendichten, Bindungsindizes und freien Valenzen werden im Zusammenhang mit dem Einfluß verschiedener Substituenten auf diese Größen diskutiert. An Hand einiger Reaktionen *Grignard*scher Verbindungen mit α,β-ungesättigten Aldehyden und Ketonen wird gute Übereinstimmung zwischen Berechnung und Experiment gefunden.

I. Einführung

α,β-ungesättigte Carbonylverbindungen zeigen neben der („normalen") 1,2-Addition an die Carbonylgruppe in wechselndem Maße auch 1,4-Addition an das konjugierte System C=C—C=O. Das Verhältnis der 1,4-Addition zur 1,2-Addition hängt dabei sowohl von der Konstitution der Carbonylverbindung als auch von der Natur der *Grignard*schen Verbindung ab. So fanden z. B. *E. R. Alexander* und *G. R. Coraor*[1] bei der Reaktion von

i-Propylmagnesiumbromid mit

Hexen-(2)-on-(4) 19,8% 1,2- und 80,2% 1,4-Addition,
Hexen-(3)-on-(2) 43,5% 1,2- und 56,5% 1,4-Addition;

[1] J. Amer. Chem. Soc. **73**, 2771 (1953).

Äthylmagnesiumbromid mit

Hexen-(2)-on-(4) 32,3% 1,2- und 67,7% 1,4-Addition,

Hexen-(3)-on-(2) 56,9% 1,2- und 43,1% 1,4-Addition.

Äthylmagnesiumbromid gibt also mehr 1,2-Addition als i-Propylmagnesiumbromid; Hexen-(3)-on-(2) neigt mehr zu 1,2-Addition als Hexen-(2)-on-(4).

Sieht man vom Einfluß der *Grignard*schen Verbindung auf das Verhältnis der 1,2- zur 1,4-Addition ab, so bleiben noch zwei Faktoren wirksam, die der Carbonylverbindung zuzuschreiben sind, und zwar:

1. ein *sterischer* Faktor: Behinderung des Eintrittes des Substituenten an der Stelle 2 oder 4 durch Raumerfüllung an diesen Stellen;

2. ein *elektronischer* Faktor: Erleichterung oder Erschwerung des Eintrittes des Substituenten an der Stelle 2 oder 4 infolge verschiedener Verteilung der π-Elektronen im konjugierten C=C—C=O-System und der dadurch bedingten Änderung der Elektronendichten.

Was diesen letzteren Faktor betrifft, können Substituenten auf das π-Elektronensystem des Grundkörpers auf zwei verschiedene Weisen Einfluß nehmen:

1. Sie nehmen an der Mesomerie des Grundkörpers teil *(M-Effekt)*, indem sie die Zahl der in Resonanz stehenden, zu einem Molekül-Orbital (MO) kombinierbaren π-Elektronen vermehren und damit die Mesomeriemöglichkeiten vergrößern. Derartige Einflüsse sollen im Rahmen dieser Arbeit nicht behandelt werden.

2. Sie ziehen entweder die Elektronen an oder stoßen sie ab und induzieren dadurch an dem C-Atom, an das der betreffende Substituent gebunden ist, eine elektrische Ladung *(I-Effekt)*.

Nach *Ingold*[2] werden die Substituenten, je nachdem, ob sie elektronegativer oder elektropositiver als Wasserstoff sind, das heißt, je nachdem, ob sie die Elektronen stärker anziehen bzw. abstoßen als dieser, als — I- bzw. + I-Substituenten bezeichnet. Bei dieser Einteilung wird die Elektronegativität des Substituenten auf die des H bezogen und so die Elektronegativität des substituierten Molekülrestes eliminiert. Das ist zweckmäßig, wenn nur die Veränderungen betrachtet werden sollen, die im Molekül hervorgerufen werden, wenn ein H durch einen bestimmten Substituenten ersetzt wird, verhindert aber die Aussage, ob der Substituent in dem betreffenden Molekül eine positive oder negative Ladung an dem Atom induziert, an das er gebunden ist. *Positive Ladungen werden nämlich nur jene Substituenten induzieren, die elektronegativer als der substituierte Molekülrest, negative Ladungen nur jene, die weniger elektronegativ als dieser sind.* In der Folge sollen die ersteren als I_{+Q}-, die letzteren als I_{-Q}-*Substituenten* bezeichnet werden.

[2] *K. Ingold,* Structure and Mechanism in Organic Chemistry, S. 66. London: G. Bell. 1953.

Eine scharfe Trennung zwischen I_{+Q}- und I_{-Q}-Substituenten gibt es nicht. Alle Substituenten können nur entsprechend ihrer Elektronegativität zu einer Reihe geordnet werden, in der auch der Rest des substituierten Moleküls steht. Substituenten, die elektronegativer als dieser sind, sind für diesen Molekülrest I_{+Q}-Substituenten, solche die weniger elektronegativ sind, I_{-Q}-Substituenten.

Die induzierende Wirkung des Substituenten läßt sich auf den Dipolcharakter seiner Bindung zu dem Molekülrest zurückführen. Der Bindungsdipol (in *Debye*-Einheiten) ist annähernd der Differenz der Elektronegativität der Liganden gleich[3]. Bei einem mittleren Abstand der Liganden von 1,30 bis 1,40 [Å] lassen sich die bei einem Bindungsdipol von $\mu = 1{,}5$ [D] — von etwa dieser Größe ist der Bindungsdipol der C—F-Bindung — die möglicherweise auftretenden Ladungen zu etwa 0,25 [Elementarladungen] abschätzen. Bei extrem kleinen Abständen oder großen Unterschieden in der Elektronegativität können sich diese Ladungen noch erhöhen. Um den Effekt der gedachten Substituenten auf das π-Elektronensystem zu erhöhen, wurden der Berechnung induzierte Ladungen von $\pm$ 0,55 [Elementarladungen] zugrunde gelegt.

Da eine positive Ladung die Elektronegativität des Atoms erhöht, eine negative Ladung sie erniedrigt, werden sich Änderungen der π-Elektronenstruktur und der mit ihr zusammenhängenden Eigenschaften des konjugierten C=C—C=O-Systems ergeben. In der vorliegenden Arbeit wird der Einfluß induzierter positiver und negativer Ladungen am Carbonyl-C (C_3) und am β-C (C_1) des konjugierten Systems auf dessen π-Elektronenstruktur untersucht. In Tabelle 1 sind die neun in Betracht kommenden Möglichkeiten zusammengestellt.

Tabelle 1

Typus	Induzierte Ladung am C_1	Induzierte Ladung am C_3	ω_1	ω_3
I	0	0	0	0
II	0	+ 0,55	0	+ 0,4
III	0	— 0,55	0	— 0,3
IV	+ 0,55	0	+ 0,4	0
V	+ 0,55	+ 0,55	+ 0,4	+ 0,4
VI	+ 0,55	— 0,55	+ 0,4	— 0,3
VII	— 0,55	0	— 0,3	0
VIII	— 0,55	+ 0,55	— 0,3	+ 0,4
IX	— 0,55	— 0,55	— 0,3	— 0,3

Typus I wird durch Acrolein repräsentiert. Die Typen IV und VII stellen Modelle für entsprechend β-substituierte Acroleine, die übrigen

[3] *C. A. Coulson*, Valence, S. 238. Oxford: Clarendon Press. 1952. Dieses Buch wird später nur mit „*C. A. Coulson*, loc. cit." zitiert.

Modelle für entsprechend substituierte, nicht aldehydische, α,β-ungesättigte Carbonylverbindungen (Ketone, Carbonsäurederivate u. ä.) dar.

II. Methode

Zur Behandlung der gestellten Aufgabe wurde die LCAO-MO- (= lineare Kombination von Atom-Orbitale zu Molekül-Orbitale) Näherung[4] gewählt, die nur die π-Elektronen betrachtet.

Der LCAO-MO-Methode liegt der Gedanke zugrunde, daß die Wellenfunktion Φ_k der π-Elektronen im Molekül (= Molekül-Orbital = MO) eine lineare Kombination aller Wellenfunktionen φ_i dieser Elektronen in ihren Atomen i (= Atom-Orbital = AO) sei:

$$\Phi_k = \sum_i c_{ik}\,\varphi_i. \tag{1}$$

Die AO φ_i werden in Gl. (1) so normiert in Ansatz gebracht, daß ihre Aufenthaltswahrscheinlichkeit φ_i^2 über alle Koordinaten $x_1, x_2, x_3 \ldots$ des Konfigurationsraumes und dessen ganzen Bereich summiert gleich 1 ist:

$$\int_0^\infty \varphi_i^2\, d\tau = 1, \tag{2}$$

worin $d\tau$ das Differential des Konfigurationsraumes $d\tau = dx_1 \cdot dx_2 \cdot dx_3 \ldots$ bedeutet. Die Koeffizienten c_{ik} in Gl. (1) werden so gewählt, daß

1. auch

$$\int_0^\infty \Phi_k^2\, d\tau = 1 \tag{2a}$$

wird und

2. die Energie E_k der π-Elektronen im Molekül einen Minimalwert erhält.

Nach der Wellenmechanik ist die Energie E_k eines Teilchens, das durch die Wellenfunktion Φ_k beschrieben wird, gegeben durch den Ausdruck

$$E_k = \frac{\int \Phi_k H\, \Phi_k\, d\tau}{\int \Phi_k^2\, d\tau}, \tag{3}$$

worin H der *Hamilton*-Operator $H = -\frac{h^2}{8\pi^2 m} \nabla^2 + V$ (h = *Planck*sches Wirkungsquantum, ∇^2 = *Laplace*-Operator, V = potentielle Energie und m = Masse des Teilchens) ist. Da Φ_k nach Gl. (1) eine Funktion der Koeffizienten c_{ik} ist — die AO φ_i werden als invariabel angesehen —, ist auch E_k eine Funktion der c_{ik}.

Um die obige Bedingung (2) zu erfüllen, muß E_k durch Nullsetzen der ersten partiellen Ableitungen $\partial E_k/\partial c_{ik} = 0$ minimisiert werden, wozu Gl. (3) als Funktion der c_{ik} zu entwickeln ist. Das auf diesem Wege erhaltene Gleichungssystem, das gewöhnlich zur sogenannten Säkulardeterminante zusammengefaßt wird, bestimmt das Größenverhältnis der c_{ik} untereinander. Durch Berücksichtigung der Gl. (2a) können aus diesem die absoluten Zahlenwerte und die relativen Vorzeichen der c_{ik} ermittelt werden. Konventionellerweise werden die Vorzeichen so festgelegt, daß in jedem MO jenes c_{ik} positiv ist, das den niedrigsten Index i hat. Aus den Koeffizienten c_{ik}

[4] *C. A. Coulson*, loc. cit., S. 238.

sind auf relativ einfachem Wege Größen berechenbar, die den Zustand des Moleküls charakterisieren (vgl. Abschnitt III).

III. Anwendung der Methode

Die Atome des betrachteten konjugierten Systems seien wie folgt numeriert:

$$\begin{array}{cccccc} C & = & C & - & C & = & O \\ 1 & & 2 & & 3 & & 4 \end{array}$$

Jedes der 4 Atome steuert ein π-Elektron zu dem gemeinsamen (mesomeren) π-Elektronensystem bei. Die beiden einsamen Elektronenpaare des O-Atoms nehmen an diesem nicht teil. Die *MO-Wellenfunktion* lautet daher:

$$\Phi_k = \sum_i^4 c_{i\,k}\,\varphi_i = c_{1\,k}\,\varphi_1 + c_{2\,k}\,\varphi_2 + c_{3\,k}\,\varphi_3 + c_{4\,k}\,\varphi_4. \tag{1a}$$

Zur Entwicklung der Ausdrücke $\int \Phi_k H \Phi_k\, d\tau$ bzw. $\int \Phi_k^2 d\tau$ in Gl. (3) werden folgende vereinfachende *Näherungsannahmen* gemacht[5]:

1. Jede Wechselwirkung zwischen nicht benachbarten Atomen sei vernachlässigbar:

$$\int \varphi_1 H \varphi_3\, d\tau = \int \varphi_1 H \varphi_4\, d\tau = \int \varphi_2 H \varphi_4\, d\tau = \int \varphi_3 H \varphi_1\, d\tau =$$
$$= \int \varphi_4 H \varphi_1\, d\tau = \int \varphi_4 H \varphi_2\, d\tau = 0, \tag{4}$$

$$\int \varphi_1 \varphi_3\, d\tau = \int \varphi_1 \varphi_4\, d\tau = \int \varphi_2 \varphi_4\, d\tau = 0. \tag{4a}$$

2. Die *Coulomb*-Integrale der C-Atome seien untereinander gleich:

$$\int \varphi_1 H \varphi_1\, d\tau = \int \varphi_2 H \varphi_2\, d\tau = \int \varphi_3 H \varphi_3\, d\tau = \alpha. \tag{4b}$$

3. Alle Resonanzintegrale benachbarter Atome seien einander gleich:

$$\int \varphi_1 H \varphi_2\, d\tau = \int \varphi_2 H \varphi_1\, d\tau - \int \varphi_2 H \varphi_3\, d\tau = \int \varphi_3 H \varphi_2\, d\tau =$$
$$= \int \varphi_3 H \varphi_4\, d\tau = \int \varphi_4 H \varphi_3\, d\tau = \beta. \tag{4c}$$

4. Die Überlappungsintegrale auch benachbarter Atome seien vernachlässigbar:

$$\int \varphi_1 \varphi_2\, d\tau = \int \varphi_2 \varphi_3\, d\tau = \int \varphi_3 \varphi_4\, d\tau = 0. \tag{4d}$$

5. Die Änderungen der Resonanzintegrale durch die induzierten Ladungen seien vernachlässigbar.

6. Der Einfluß der induzierten Ladungen auf die *Coulomb*-Integrale α des C_1- bzw. C_3-Atoms wird in der von *C. Sandorfy* angegebenen Weise[6]

[5] *C. A. Coulson*, loc. cit., S. 238. – *G. W. Wheland*, Resonance in Organic Chemistry, S. 661. New York: John Wiley. 1955. — *J. A. A. Ketelaar*, Chemical Constitution, S. 275. Amsterdam: Elsevier. 1953.

[6] Bull. soc. chim. France [5] **16**, 615 (1949).

mit $\alpha_i = \alpha + \omega_i \beta$ berücksichtigt, wobei $\omega_i = 0{,}71\, Q_i$ für $Q_i > 0$ bzw. $\omega_i = 0{,}55\, Q_i$ für $Q_i < 0$ gesetzt wird. Da — wie bereits unter I erwähnt — $Q_i = \pm 0{,}55$ [Elementarladungen] gewählt wurde, folgt:

$$\left.\begin{aligned} \omega_i &= +0{,}4 \quad \text{für} \quad Q_i = +0{,}55 \text{ [Elementarladungen] bzw.} \\ \omega_i &= -0{,}3 \quad \text{für} \quad Q_i = -0{,}55 \text{ [Elementarladungen].} \end{aligned}\right\} \tag{4e}$$

7. Auf gleichem Wege[6] wurde das *Coulomb*-Integral des O-Atoms zu

$$\alpha_4 = \alpha + 1{,}80\,\beta \tag{4f}$$

berechnet.

Unter Berücksichtigung der Näherungen 1 bis 4 und der Zusätze 5 bis 7 erhält man aus den Gl. (1a) und (3) für die π-Elektronenenergie E_k des MO den allgemeinen Ausdruck:

$$E_k = \frac{(\alpha + \omega_1 \beta)\, c_{1k}^2 + \alpha\, c_{2k}^2 + (\alpha + \omega_3 \beta)\, c_{3k}^2 + (\alpha + 1{,}8\,\beta)\, c_{4k}^2 + 2\beta\, c_{1k} c_{2k} + 2\beta\, c_{2k} c_{3k} + 2\beta\, c_{3k} c_{4k}}{c_{1k}^2 + c_{2k}^2 + c_{3k}^2 + c_{4k}^2}. \tag{3a}$$

Durch partielles Differenzieren und Nullsetzen der ersten partiellen Ableitungen gelangt man zu einem System von 4 Gleichungen, das nach Division durch β und Substitution von

$$\frac{\alpha - E_k}{\beta} \equiv x \tag{4g}$$

zur Säkulardeterminante

$$D = \begin{vmatrix} x + \omega_1 & 1 & 0 & 0 \\ 1 & x & 1 & 0 \\ 0 & 1 & x + \omega_3 & 1 \\ 0 & 0 & 1 & x + 1{,}80 \end{vmatrix} = 0 \tag{5}$$

führt, die sich zu

$$x^4 + A\, x^3 + B\, x^2 + C\, x + D = 0$$

mit $A = \omega_1 + \omega_3 + 1{,}80$, $B = \omega_1 \omega_3 + 1{,}80\,(\omega_1 + \omega_3) - 3$, $C = 1{,}80\,\omega_1 \omega_3 - 2\,\omega_1 - \omega_3 - 3{,}60$ und $D = 1 - 1{,}80\,(\omega_1 + \omega_3)$ entwickeln läßt. Die Koeffizienten A, B, C und D dieser Gleichung sowie ihre 4 Wurzeln sind in der folgenden Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2

Typus	A	B	C	D	x_1	x_2	x_3	x_4
I	+ 1,8	— 3,00	— 3,600	+ 1,00	— 2,347	— 1,192	+ 0,238	+ 1,501
II	+ 2,2	— 2,28	— 4,000	+ 0,28	— 2,484	— 1,217	+ 0,068	+ 1,393
III	+ 1,5	— 3,54	— 3,300	+ 1,54	— 2,289	— 1,176	+ 0,356	+ 1,608
IV	+ 2,2	— 2,28	— 4,400	+ 0,28	— 2,353	— 1,344	+ 0,062	+ 1,434
V	+ 2,6	— 1,40	— 4,512	— 0,44	— 2,450	— 1,357	— 0,101	+ 1,307
VI	+ 1,9	— 2,94	— 4,316	+ 0,82	— 2,293	— 1,335	+ 0,172	+ 1,556
VII	+ 1,5	— 3,54	— 3,000	+ 1,54	— 2,337	— 1,105	+ 0,379	+ 1,571
VIII	+ 1,9	— 2,94	— 3,616	+ 0,82	— 2,441	— 1,136	+ 0,199	+ 1,481
IX	+ 1,2	— 3,99	— 2,538	+ 2,08	— 2,286	— 1,083	+ 0,505	+ 1,664

In Umkehrung der Gl. (4g) folgen aus den Wurzeln x_k die Energieterme der MO zu $E_k = x - x_k \beta$. Im Grundzustand werden die beiden niedrigsten Energieterme ($k = 1, 2$) mit je 2 Elektronen besetzt, deren Spinmomente sich gegenseitig kompensieren. Hierbei ist zu beachten, daß β eine negative Größe ist[7].

Zur Berechnung der c_{ik} wird Gl. (2a) $\int_0^\infty \Phi_k^2 \, d\tau = 1$ herangezogen. Unter Beachtung der Gl. (2) und der Näherungen 1 bis 4 folgt aber für $\int \Phi_k^2 \, d\tau = c_{1k}^2 + c_{2k}^2 + c_{3k}^2 + c_{4k}^2$. Es ist daher

$$\sum_i^4 c_{ik}^2 = c_{1k}^2 + c_{2k}^2 + c_{3k}^2 + c_{4k}^2 = 1. \tag{6}$$

Durch Kombination dieser Gleichung mit den Wurzeln der Determinante (5) können aus deren Zeilen die in der Tabelle 3 zusammengefaßten c_{ik}^2 bzw. c_{ik} berechnet werden.

Aus den erhaltenen x_k und c_{ik} werden ferner berechnet:

1. Die *Gesamt-π-Elektronenenergie*[8] $E_\pi = 2\,(E_1 + E_2)$, deren Zahlenwerte in Einheiten von α und β in Tabelle 3 angegeben sind. α ist das *Coulomb*-Integral der C-Atome, β das Resonanzintegral der C—C-Bindung im Benzol mit einem Wert $\beta \doteq 18$ [kcal/Mol]. Nach *C. Sandorfy*[6] beträgt der Quotient $\alpha/\beta = 4{,}1$.

2. Die *Anregungsenergien* E_E für den Übergang eines Elektrons vom höchsten besetzten Niveau ($k = 2$) ins tiefste unbesetzte ($k = 3$):

$$E_E = E_3 - E_2.$$

3. Die *π-Elektronendichten*[8] $q_i = 2 \sum_k^2 c_{ik}^2$. Die π-Elektronendichte q_i ist ein Maß der Aufenthaltswahrscheinlichkeit der π-Elektronen am i-ten Atom. Diese setzt sich zusammen aus

$$2 \int (c_{i1}\,\varphi_i)^2 \, d\tau + 2 \int (c_{i2}\,\varphi_i)^2 \, d\tau = 2\,(c_{i1}^2 + c_{i2}^2) \int \varphi_i^2 \, d\tau = 2\,(c_{i1}^2 + c_{i2}^2),$$

da $\int \varphi_i^2 \, d\tau = 1$ ist.

4. Die *Bindungsindizes*[8] („bond orders") $p_{ij} = 2 \sum_k^2 c_{ik}\, c_{jk}$ für zwei benachbarte Atome i und j sind ein Maß für die Aufenthaltswahrscheinlichkeit der π-Elektronen zwischen den Atomrümpfen i und j.

5. Die *π-Bindungszahl* $N_{i\pi}$ der π-Elektronen: $N_{i\pi} = \sum_j p_{ij}$. Zählt man zu $N_{i\pi}$ die Zahl der σ-Bindungen des i-ten Atoms ($= N_{i\sigma}$, da

[7] *C. A. Coulson*, loc. cit., S. 239.

[8] Der Zahlenfaktor 2 berücksichtigt die Besetzung der niedrigsten Energieniveaus mit je 2 Elektronen.

Tabelle 3

Typ	k	E_k \ i,j	Q_i 1	Q_i 3	$c_{ik}\cdot 10^3$ 1	$c_{ik}\cdot 10^3$ 2	$c_{ik}\cdot 10^3$ 3	$c_{ik}\cdot 10^3$ 4	$c_{ik}^2\cdot 10^3$ 1	$c_{ik}^2\cdot 10^3$ 2	$c_{ik}^2\cdot 10^3$ 3	$c_{ik}^2\cdot 10^3$ 4	$c_{ik}\cdot c_{jk}\cdot 10^3$ 1,2	$c_{ik}\cdot c_{jk}\cdot 10^3$ 2,3	$c_{ik}\cdot c_{jk}\cdot 10^3$ 3,4	*
I	1	$\alpha + 2{,}347\ \beta$	0	0	+ 103	+ 241	+ 463	+ 847	011	058	214	717	+ 025	+ 111	+ 392	″
	2	$\alpha + 1{,}192\ \beta$			+ 570	+ 680	+ 240	— 394	325	462	058	155	+ 488	+ 163	— 095	″
	3	$\alpha - 0{,}238\ \beta$			+ 679	— 162	— 640	+ 314	461	026	410	099				—
	4	$\alpha - 1{,}501\ \beta$			+ 449	— 674	+ 562	— 170	201	454	316	029				—
II	1	$\alpha + 2{,}484\ \beta$	0	+	+ 122	+ 302	+ 629	+ 706	015	091	396	499	+ 037	+ 190	+ 444	″
	2	$\alpha + 1{,}217\ \beta$			+ 543	+ 661	+ 261	— 448	295	437	068	200	+ 359	+ 173	— 117	″
	3	$\alpha - 0{,}068\ \beta$			+ 662	— 045	— 659	+ 350	439	002	435	123				—
	4	$\alpha - 1{,}393\ \beta$			+ 506	— 704	+ 476	— 149	256	496	226	222				—
III	1	$\alpha + 2{,}289\ \beta$	0	—	+ 100	+ 229	+ 425	+ 871	010	053	181	756	+ 023	+ 097	+ 370	″
	2	$\alpha + 1\ 176\ \beta$			+ 586	+ 690	+ 224	— 358	344	476	050	129	+ 404	+ 149	— 080	″
	3	$\alpha - 0{,}356\ \beta$			+ 699	+ 248	— 611	— 283	488	061	372	080				—
	4	$\alpha - 1{,}608\ \beta$			+ 226	+ 364	+ 358	— 830	051	132	128	689				—
IV	1	$\alpha + 2{,}353\ \beta$	+	0	+ 129	+ 252	+ 464	+ 843	017	064	215	705	+ 032	+ 117	+ 391	″
	2	$\alpha + 1{,}344\ \beta$			+ 659	+ 622	+ 176	— 384	434	386	031	149	+ 420	+ 109	— 068	″
	3	$\alpha - 0{,}062\ \beta$			+ 642	— 296	— 624	+ 335	412	088	389	112				—
	4	$\alpha - 1{,}434\ \beta$			+ 371	— 681	+ 605	— 186	137	463	366	034				—
V	1	$\alpha + 2{,}450\ \beta$	+	+	+ 129	+ 265	+ 520	+ 801	017	070	271	642	+ 034	+ 138	+ 417	″
	2	$\alpha + 1{,}357\ \beta$			+ 638	+ 611	+ 191	— 428	407	373	036	183	+ 390	+ 117	— 082	″
	3	$\alpha + 0{,}101\ \beta$			+ 630	— 188	— 649	+ 382	397	035	422	146				—
	4	$\alpha - 1{,}307\ \beta$			+ 423	— 722	+ 521	— 166	179	521	272	027				—
VI	1	$\alpha + 2{,}293\ \beta$	+	—	+ 127	+ 241	+ 426	+ 863	016	058	181	745	+ 031	+ 103	+ 368	″
	2	$\alpha + 1{,}335\ \beta$			+ 672	+ 628	+ 166	— 357	451	394	028	127	+ 422	+ 104	— 059	″
	3	$\alpha - 0{,}172\ \beta$			+ 653	— 373	— 588	+ 298	426	139	346	089				—
	4	$\alpha - 1{,}556\ \beta$			+ 327	— 639	+ 667	— 199	107	408	445	040				—

VII	1	$\alpha + 2{,}337\,\beta$	—	0	+ 097	+ 256	+ 502	+ 819	009	065	252	673	+ 025	+ 128	+ 411	"
	2	$\alpha + 1{,}105\,\beta$			+ 507	+ 713	+ 281	— 395	257	508	079	156	+ 362	+ 200	— 111	"
	3	$\alpha - 0{,}379\,\beta$			+ 683	— 053	— 664	+ 304	466	003	440	092				—
	4	$\alpha - 1{,}571\,\beta$			+ 521	— 661	+ 519	— 154	271	436	269	024				—
VIII	1	$\alpha + 2{,}441\,\beta$	—	+	+ 078	+ 217	+ 450	+ 862	006	047	202	744	+ 017	+ 098	+ 388	"
	2	$\alpha + 1{,}136\,\beta$			+ 533	+ 766	+ 336	+ 127	284	588	113	016	+ 416	+ 258	+ 043	"
	3	$\alpha - 0{,}199\,\beta$			+ 658	+ 066	— 665	— 336	435	004	446	114				—
	4	$\alpha - 1{,}481\,\beta$			+ 577	— 680	+ 432	— 130	332	463	187	017				—
IX	1	$\alpha + 2{,}286\,\beta$	—	—	+ 086	+ 223	+ 424	+ 874	007	050	180	763	+ 194	+ 095	+ 370	"
	2	$\alpha + 1{,}083\,\beta$			+ 524	+ 725	+ 261	— 364	274	525	068	132	+ 380	+ 189	— 095	"
	3	$\alpha - 0{,}505\,\beta$			+ 708	— 145	— 634	+ 275	501	021	402	076				—
	4	$\alpha - 1{,}664\,\beta$			+ 466	— 634	+ 591	— 171	217	404	350	029				—

* " = mit 2 Elektronen besetzte MO; — = unbesetzte MO.

Tabelle 4

Typ	π-Elektronendichte				Bindungsindizes			Freie Valenzen			Anregungsenergie E_E in β
	q_1	q_2	q_3	q_4	$p_{1,2}$	$p_{2,3}$	$p_{3,4}$	F_1	F_2	F_3	
I	0,672	1,040	0,543	1,743	1,025	0,549	0,595	0,707	0,158	0,588	— 1,430 β
II	0,620	1,056	0,928	1,398	0,792	0,726	0,654	0,940	0,214	0,352	— 1,285 β
III	0,708	1,058	0,462	1,770	0,854	0,492	0,580	0,878	0,386	0,666	— 1,532 β
IV	0,902	0,900	0,492	1,708	0,904	0,452	0,646	0,828	0,416	0,634	— 1,406 β
V	0,848	0,887	0,615	1,651	0,848	0,510	0,670	0,884	0,374	0,552	— 1,256 β
VI	0,935	0,905	0,418	1,744	0,906	0,414	0,618	0,826	0,412	0,700	— 1,507 β
VII	0,532	1,146	0,662	1,658	0,774	0,656	0,600	0,958	0,302	0,476	— 1,484 β
VIII	0,580	1,270	0,630	1,520	0,866	0,712	0,862	0,866	0,154	0,158	— 1,304 β
IX	0,562	1,150	0,496	1,790	1,148	0,568	0,550	0,584	0,016	0,614	— 1,588 β

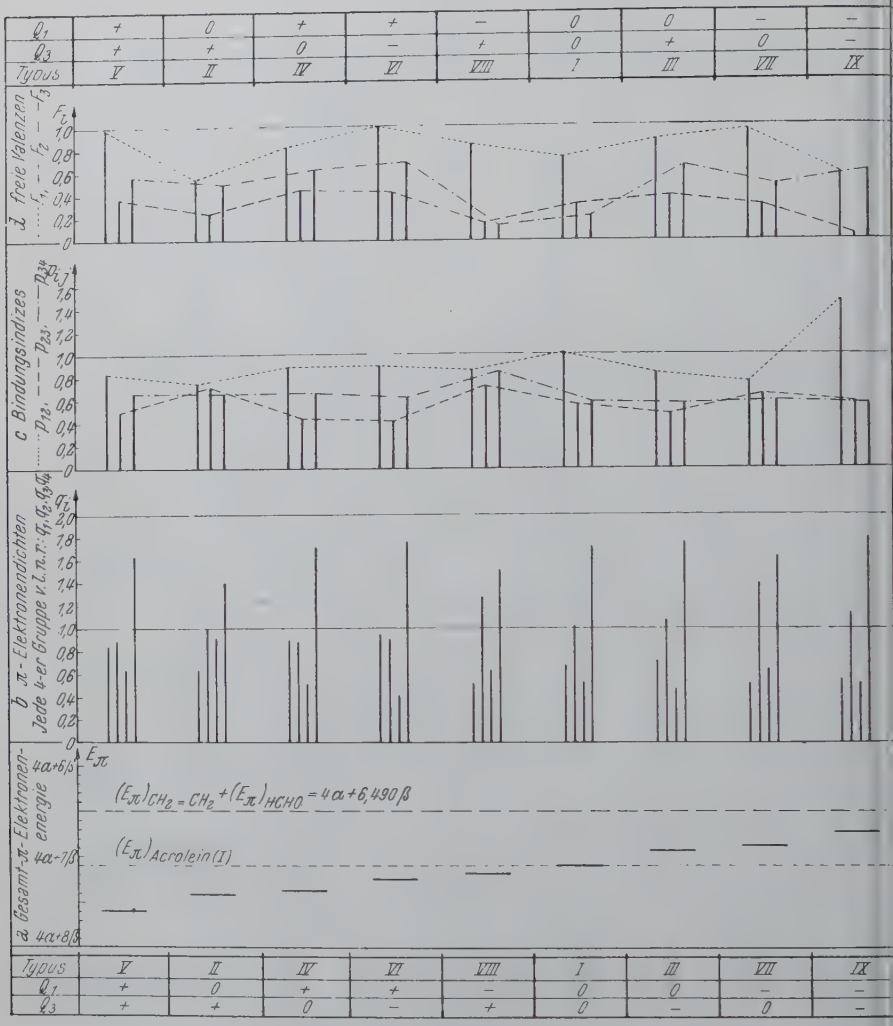


Abb. 1

jede σ-Bindung den Bindungsindex 1 hat), erhält man die *Bindungszahl* („bond number") des i-ten Atoms: $N_i = N_{i\pi} + N_{i\sigma}$.

6. Die *freie Valenz* $F_i = N_{\max} - N_i$ für die 3 C-Atome. $N_{\max} = 4{,}732$ ist hierin die maximale Bindungszahl eines sp^2-hybridisierten C-Atoms[9].

Die auf diesem Wege berechneten Größen sind in Tabelle 4 zusammengefaßt.

[9] *C. A. Coulson*, loc. cit., S. 254.

IV. Resultate

1. π-Elektronenenergien

In Abb. 1a ist die Gesamt-π-Elektronenenergie der Grundzustände der behandelten 9 Typen dargestellt. *I_{+Q}-Substituenten erniedrigen sie, erhöhen dadurch die Resonanzenergie* des Systems und machen das Molekül stabiler. *I_{-Q}-Substituenten* haben *gegenteilige* Wirkung.

Dieser Effekt kommt vor allem durch den Einfluß der Substituenten auf die *Coulomb*-Integrale α_i zustande, und zwar werden diese gemäß dem Ansatz $\alpha_i = \alpha + \omega_i \beta$ durch die von I_{+Q}-Substituenten induzierte positive Ladung ($\omega_i > 0$) erniedrigt, durch die von I_{-Q}-Substituenten induzierte negative Ladung ($\omega_i < 0$) erhöht, da β — wie schon oben bemerkt — eine negative Größe ist. Die Änderung der *Coulomb*-Integrale ist für die Gesamt-π-Elektronenenergie von größerer Bedeutung als die Änderungen der Resonanzenergie, die sich in kleineren Beträgen bewegt.

Da ω_i für eine bestimmte positive Ladung um etwa 33% dem absoluten Betrage nach größer ist als ω_i für die gleich große negative Ladung, resultiert daraus ein stärkerer Einfluß der I_{+Q}-Substituenten gegenüber I_{-Q}-Substituenten gleichen Elektronegativitätsunterschiedes gegenüber dem substituierten Molekülrest, das heißt, *I_{+Q}-Substituenten erniedrigen die Gesamt-π-Elektronenenergie in stärkerem Maße als I_{-Q}-Substituenten gleichen Elektronegativitätsunterschiedes sie erhöhen.*

Während die *Coulomb*-Energie des Moleküls von der Stellung des Substituenten unabhängig ist, wird die *Resonanzenergie* von ihr beeinflußt. Vergleicht man

Typus (Q_1, Q_3)		mit Typus (Q_1, Q_3),		kann man aus Abb. 1a entnehmen, daß die Resonanzenergie
II	(+ 0)	IV	(0 +)	$RE_{II} > RE_{IV}$ ist;
III	(0 −)	VII	(− 0)	$RE_{III} > RE_{VII}$ ist;
VI	(+ −)	VIII	(− +)	$RE_{VI} > RE_{VIII}$ ist;

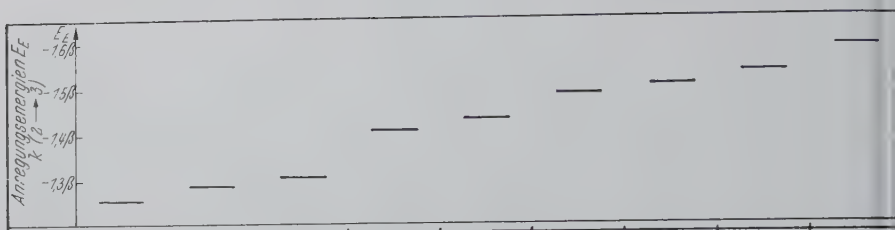
das heißt allgemein ausgedrückt: *I_{+Q}-Substituenten erhöhen die Resonanzenergie RE, wenn sie an C_1, I_{-Q}-Substituenten erhöhen sie, wenn sie an C_3 gebunden sind.*

Wie Abb. 1a ferner zeigt, bleibt die Gesamt-π-Elektronenenergie des konjugierten Systems für alle 9 Typen unter der Summe der Gesamt-π-Elektronenenergien des Äthylens und Formaldehyds.

2. Anregungsenergien

In Abb. 2 sind die Anregungsenergien in Einheiten von β dargestellt. Der Vergleich der Typen II bis IX mit Typus I zeigt:

1. I_{+Q}-Substituenten erniedrigen die Anregungsenergie, I_{-Q}-Substituenten erhöhen sie. In Spektren werden also I_{+Q}-Substituenten bathochrome, I_{-Q}-Substituenten hypsochrome Effekte bewirken.



Typus	V	II	VIII	IV	I	VII	VI	III	IX
Q_1	+	0	−	+	0	−	+	0	−
Q_3	+	+	+	0	0	0	−	−	−

Abb. 2

2. Der Einfluß des am Carbonyl-C ($= C_3$) gebundenen Substituenten ist von weitaus größerem Einfluß als der des am β-C-Atom ($= C_1$) gebundenen Substituenten.

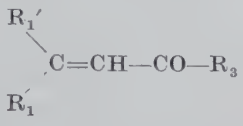
3. π-Elektronendichten

Die π-Elektronendichten q_i geben Aufschluß über die Stellen, an denen das Molekül bevorzugt substituiert wird; denn nukleophile Reagenzien (Basen) werden bevorzugt an jenen Stellen in das Molekül eintreten, an denen die Elektronendichte gering ist, während elektrophile Reagenzien (Antibasen) Stellen hoher Elektronendichte bevorzugen werden. Bei einer Prüfung der in Abb. 1b dargestellten π-Elektronendichten nach diesem Konzept ist für ein *nukleophiles* Reagens (z. B. eine *Grignard*-Verbindung) eine Bevorzugung der 1,4-Addition vor der 1,2-Addition bei Verbindungen des Typs II, VII und VIII, bei allen anderen Typen aber eine Bevorzugung der 1,2-Addition zu erwarten. In Tabelle 5 sind einige Reaktionen α,β-ungesättigter Aldehyde und Ketone mit Äthylmagnesiumbromid bzw. Phenylmagnesiumbromid zusammengestellt, die im allgemeinen gute Übereinstimmung dieser Erwartungen mit dem Experiment zeigen.

Bei den *aldehydischen Typen I und IV* soll 1,2-Addition vorherrschen. Im Experiment wurden bei diesen beiden Typen nur 1,2-Additionsprodukte gefunden. Der ebenfalls *aldehydische Typ VII* sollte bevorzugt 1,4-addieren. *Crotonaldehyd*, der diesem Typus angehört, addiert tatsächlich *Grignard*-Verbindungen in 1,4-Stellung, doch ist nach *Stevens* der Quotient 1,4-Addition/1,2-Addition — besonders bei den in Tabelle 4 angeführten *Grignard*-Verbindungen — sehr klein, nämlich 0,0014 für Äthylmagnesiumbromid bzw. 0,0011 für Phenylmagnesiumbromid[16]. Mit anderen *Grignard*-Verbindungen ist er größer. Bei tert.-Amylmagnesiumchlorid überwiegt sogar die 1,4-Addition.

Bei den anderen *nicht aldehydischen Typen* ist für *II und VIII* eine Bevorzugung der 1,4-Addition zu erwarten. Die wenigen vorliegenden Reaktionsbeispiele bestätigen dies.

Tabelle 5. Prozentuelle Ausbeuten an 1,4-Additionsprodukt bei Reaktionen von Äthylmagnesiumbromid (Y) bzw. Phenylmagnesiumbromid (Z) mit verschiedenen α,β-ungesättigten Aldehyden und Ketonen des allgemeinen Typus



Typus	Verbindung	Substituenten			1,4-Add. [%]		Lit.
		R_1	R_1'	R_3	Y	Z	
I	CH_2=CH—CHO	H	H	H	0	0	10, 11
II	CH_2=CH—CO—Ph	H	H	Ph	100	100	12
III	Kein Beispiel	—	—	—	—	—	—
IV	Ph—CH=CH—CHO	Ph	H	H	0	0	13
V	Ph—CH=CH—CO—Ph	Ph	H	Ph	99	94	11
	p-An—CH=CH—CO—p-An	p-An	H	p-An	80	75	14
	Ph—CH=CH—CO—Mes	Ph	H	Mes	—	100	11
	Ph_2>C=CH—CO—Mes	Ph	Ph	Mes	?	0	11
	Ph_2>C=CH—CO—Mes	Ph	Ph	Mes	+	60	15
	Ph_2>C=CH—CO—Ph	Ph	Ph	Ph	18	0	11
	p-An—CH=CH—CO—Ph	p-An	Ph	Ph	98	96	11
	Ph—CH=CH—CO—p-An	Ph	H	p-An	100	99	11
VI	Ph—CH=CH—CO—Me	Ph	H	Me	60	12	11
	Ph—CH=CH—CO—Et	Ph	H	Et	71	40	11
	p-An—CH=CH—CO—Me	p-An	H	Me	63	13	11
VII	Me—CH=CH—CHO	Me	H	H	0,1	0,1	16
VIII	Me—CH=CH—CO—Ph	Me	H	Ph	100	100	12
	Me_2>C=CH—CO—Ph	Me	Me	Ph	—	95	12
IX	Me—CH=CH—CO—Me	Me	H	Me	75	40	11
	Me—CH=CH—CO—Me	Me	H	Me	39	—	16
	Et—CH=CH—CO—Me	Et	H	Me	43	—	1
	Me—CH=CH—CO—Et	Me	H	Et	67	—	1
	n-Pr—CH=CH—CO—Me	n-Pr	H	Me	0	—	17
	n-Pr—CH=CH—CO—Me	n-Pr	H	Me	52	—	1
	n-Pr—CH=CH—CO—Me (trans)	n-Pr	H	Me	24	—	1
	Me_2>C=CH—CO—Me	Me	Me	Me	0	0	11, 18, 19

Abkürzungen und Zeichen: Me = Methyl, Et = Äthyl, Pr = Propyl, Ph = Phenyl, Mes = Mesityl, p-An = p-Anisyl.

In den Spalten Y und Z bedeuten „—" Fehlen eines Experimentalbefundes, „+" nicht bestimmte Ausbeute, „?" fraglich, ob 1,4-Addition stattgefunden hat.

[10] *R. Delaby*, C. r. acad. sci., Paris **194**, 1248 (1932).
[11] *E. P. Kohler*, Amer. Chem. J. **38**, 511 (1907); Chem. Zbl. **1908 I**, 225.
[12] *E. P. Kohler*, Amer. Chem. J. **42**, 375 (1909); Chem. Zbl. **1910 I**, 434.

Die *nicht aldehydischen Typen III, V, VI und IX* sollten in Hinblick auf ihre π-Elektronenverteilung bevorzugt 1,2-addieren. Für *Typus III* liegen keine vergleichbaren experimentellen Befunde vor. Das *Vinylmethyl-keton*, das diesem Typus angehört, wurde allerdings mit verschiedenen substituierten Acetylen-*Grignard*-Verbindungen umgesetzt. Hierbei wurde keine 1,4-Addition beobachtet[20]. Da aber Acetylen-*Grignard*-Verbindungen fast stets nur 1,2-addieren, kommt diesem Befund im vorliegenden Falle nur wenig Belegswert zu.

Die an Verbindungen des *Typus V* erhobenen Experimentalbefunde sind etwas uneinheitlich. Sie lassen in ihrer Gesamtheit auf eine leichte Bevorzugung der 1,4-Addition gegenüber der 1,2-Addition schließen, während auf Grund der π-Elektronendichte der entgegengesetzte Effekt erwartet werden müßte. Im Vergleich mit Gruppe II und VIII zeigt sich aber der Rückgang der Tendenz zur 1,4-Addition deutlich.

Verbindungen des *Typus VI* sollten besonders bevorzugt 1,2-addieren. Tatsächlich zeigt sich auch ein Rückgang der 1,4-Addition gegenüber Gruppe V, doch bleibt dieser hinter den Erwartungen zurück.

Die Verbindungen des *Typus IX* zeigen die erwartete gleich große Bereitschaft zur 1,2- wie zur 1,4-Addition.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß sich der von den berechneten Elektronendichten her erwartete *Gang* wohl bei allen Typen einstellt, die 1,4-Addition aber bei fast allen nicht aldehydischen Typen mehr als erwartet überwiegt, bei den aldehydischen Typen hingegen zurückbleibt.

Dies darf trotzdem als eine gute Übereinstimmung zwischen Theorie und Experiment angesehen werden, wenn man bedenkt, daß die Reaktivität der *Grignard*-Verbindung, Konzentrationsverhältnisse, Reaktionstemperatur und -dauer sowie sterische und M-Effekte, die alle eine für das Ergebnis des Experiments wichtige Rolle spielen, bei der Berechnung unberücksichtigt bleiben mußten. Auch sind die in Tabelle 5 mitgeteilten Zahlen sicher mit experimentellen Fehlern behaftet und die Angaben verschiedener Autoren für ein und dieselbe Reaktion weichen voneinander ab.

[13] *J. Meisenheimer*, Ann. Chem. **442**, 180 (1925). — *R. Lespieau* und *R. L. Wakeman*, Bull. soc. chim. France [4] **51**, 384 (1932).

[14] *A. H. Stuart* und *R. C. Tallman*, J. Amer. Chem. Soc. **65**, 1579 (1943).

[15] *E. P. Kohler* und *C. E. Barnes*, J. Amer. Chem. Soc. **55**, 690 (1933).

[16] *P. G. Stevens*, J. Amer. Chem. Soc. **57**, 1112 (1935).

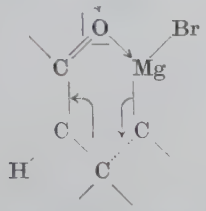
[17] *V. I. Esafov* und *V. V. Molchanowa*, J. Gen. Chem. USSR. **16**, 1885 (1946); Chem. Abstr. **41**, 6185 (1947).

[18] *V. I. Esafov*, J. Gen. Chem. USSR **9**, 84 (1944); Chem. Abstr. **39**, 905 (1945).

[19] *A. Klages*, Ber. dtsch. chem. Ges. **37**, 2301 (1904).

[20] *J. Cymerman*, *J. M. Heilbron* und *E. R. H. Jones*, J. Chem. Soc. London **1944**, 144. — *N. A. Milas*, *F. X. Grossi*, *S. E. Penner* und *S. Kahn*, J. Amer. Chem. Soc. **70**, 1292 (1948).

Eine wichtige Rolle könnte auch ein bei dem konjugierten C=C—C=O-System besonders zur Geltung kommender sterischer Effekt spielen. *Alexander* und *Coraor* haben nämlich am Hepten-(3)-on-(2) gezeigt, daß die *trans*-Verbindung wesentlich weniger 1,4-addiert als die *cis*-Verbindung[1], was sich mit der Annahme eines cyclischen „transition state" zwanglos erklären läßt:



Bei cis-Verbindungen würde dieser „transition state" die 1,2-Addition stark zurückdrängen. Es war nicht möglich, festzustellen, inwieweit bei den in der Tabelle 5 angeführten Reaktionsbeispielen cis- bzw. trans-Verbindungen als Ausgangsmaterial gedient haben.

Schließlich sei auch noch darauf hingewiesen, daß bei den Reaktionsbeispielen der Tabelle 5 als I_{+Q}-Substituenten stets nur aromatische Reste auftreten, die durch M-Effekte Änderungen der π-Elektronendichten bewirken können.

Den behandelten nicht aldehydischen Typen sind unter anderem auch funktionelle Derivate α,β-ungesättigter Carbonsäuren zuzuordnen, doch ist die Literatur der *Grignard*-Reaktionen dieser Verbindungsklasse wenig umfangreich und es konnten keine vergleichbaren Reaktionsbeispiele gefunden werden.

Auch andere Additionsreaktionen folgen dem angedeuteten Schema; als Belege seien nur die 1,4-Addition von Methoxylat-ion[21] oder Bisulfit-ion[22] an Crotonaldehyd, oder die 1,4-Addition von HCN an Benzalacetophenon[23] erwähnt.

Was den Zusammenhang der π-Elektronendichte mit der Stellung und Art des Substituenten anbelangt, folgt aus Abb. 1 b unmittelbar:

1,2-Addition wird durch I_{+Q}-Substituenten am Carbonyl-C ($= C_3$) bzw. durch I_{-Q}-Substituenten am β-C-Atom ($= C_1$),

1,4-Addition durch I_{-Q}-Substituenten am Carbonyl-C ($= C_3$) bzw. durch I_{+Q}-Substituenten am β-C-Atom ($= C_1$)

[21] *L. Claisen*, Ber. dtsch. chem. Ges. **31**, 1010 (1898). — *C. E. Feazel* und *W. G. Berl*, J. Amer. Chem. Soc. **72**, 2278 (1950).

[22] *Houben-Weyl*, Methoden der organischen Chemie, 4. Aufl., Bd. VII, Teil 1, S. 486. Stuttgart: Georg Thieme. 1954.

[23] *R. Day*, Electronic Mechanism of Organic Reactions, S. 148. New York: American Book Comp. 1950.

gefördert, wobei im allgemeinen der Einfluß des Substituenten am Carbonyl-C (= C_3) dominiert.

4. Bindungsindizes

Die Bindungsindizes sind ein Maß für die Lokalisierung der π-Elektronen benachbarter Atome in deren π-Bindung. Je größer der Index einer bestimmten Bindung ist, um so stärker sind die Elektronen in dieser Bindung lokalisiert, um so stärker werden die beiden Atome aneinander gebunden, um so kleiner ist ihr Abstand. Der Bindungsindex orientiert daher in gewissen Grenzen auch über den Atomabstand (= Bindungslänge).

Wie Abb. 1c zeigt, schwankt der Bindungsindex p_{12} der C=C-Bindung in geringen Grenzen und erreicht nur im Falle IX einen besonders hohen Wert. Für Verbindungen des Typus IX müßte eine besonders kleine C=C-Bindungslänge von zirka 1,25 bis 1,30 [Å] erwartet werden. Es ist vielleicht bemerkenswert, daß bei allen übrigen Typen II bis VIII die Bindungslänge gegenüber Acrolein (Typus I) vergrößert wird, doch liegt diese Vergrößerung noch innerhalb der Fehlergrenzen, wie folgende Gegenüberstellung zeigt:

	Bindungslänge in [Å] der			
	C=C-Bindung		C—C-Bindung	
	ber.	exp.[24]	ber.	exp.[24]
Acrolein (Typus I)	1,33	1,36 ± 0,02	1,42	1,46 ± 0,03
Crotonaldehyd (Typus VII)	1,35—1,38		1,40—1,42	

Der Index der C—C-Bindung schwankt in geringeren Grenzen. Mit dieser Schwankung korrespondiert eine Änderung des C—C-Abstandes im Intervall von 1,39 bis 1,45 [Å], die ebenfalls im Bereich der Fehlergrenzen liegt.

Besonders auffällig ist der nahezu konstante Wert des Bindungsindex der C=O-Bindung; nur bei Typus VIII ist p_{34} wesentlich größer. Verbindungen, die diesem Typus zuzuordnen sind, müßten sich durch einen besonders geringen C=O-Abstand auszeichnen. Infolge Fehlens experimenteller Daten konnte diese Feststellung nicht überprüft werden. Vermutlich dürfte der C=O-Abstand bei Verbindungen des Typus VIII um 1,25 [Å] liegen. Diese Voraussage ist aber sehr vage, da die zahlenmäßige Relation des Bindungsindex p_{CO} zur Bindungslänge r_{CO} für CO-Bindungen viel unsicherer als für C—C-Bindungen ist.

[24] *H. Mackle* und *E. Sutton*, Trans. Faraday Soc. **47**, 691 (1951).

5. Freie Valenz

Die freien Valenzen sind ein Maß für die allgemeine Reaktivität eines Atoms. Freie Valenzen, die größer als 1 sind, sind für freie Radikale charakteristisch. Werte um 0,8 sind C-Atomen in Ketten (z. B. beträgt die freie Valenz der endständigen C-Atome im Butadien 0,838), solche von etwa 0,4 sind aromatischen C-Atomen eigen. Tertiäre C-Atome, wie sie im Naphthalin oder anderen kondensierten aromatischen Systemen vorkommen, besitzen freie Valenzen zwischen 0 und etwa 0,2.

Abb. 1d stellt die freien Valenzen der C-Atome dar. Für das O-Atom kann wegen der einsamen Elektronenpaare die freie Valenz nicht berechnet werden.

Bemerkenswert ist der niedrige Wert von F_2 in allen Typen.

Die Einflußnahme der Substituenten auf die freie Valenz ist unverkennbar. Der Zusammenhang der Änderungen der freien Valenz mit den induzierten Ladungen scheint komplexer Natur zu sein; jedenfalls kann er nicht aus der Abb. 1d allein gedeutet werden.

6. Moleküldiagramm des Acroleins

Da die Typen II bis IX unter den Typus bestimmter Verbindungsgruppen wiedergeben, nicht aber unbedingt mit einer bestimmten Verbindung identisch sind, erübrigt sich ihre Darstellung im Moleküldiagramm. Für Typus I, der sich im Rahmen der angewandten Näherungen vollkommen mit Acrolein deckt, ist in Fig. 1 das Moleküldiagramm

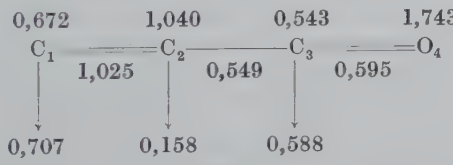


Fig. 1

gegeben. Die Elektronendichten q_i sind quer über das Atomsymbol, die Bindungsindizes unter die betreffende Bindung geschrieben. Die freien Valenzen sind durch Pfeile, ihr Betrag durch die Zahl an deren Spitzen dargestellt.

Die Dimerisierung des 2-Methyl-o-chinolacetates

(Zur Polymerisation cyclischer Dienone)

Von

W. Metlesics und F. Wessely

Aus dem II. Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 16. November 1956)

Das 2-Methyl-o-chinolacetat I dimerisiert sich beim Erhitzen. Die Reaktion verläuft nach dem Schema der Diensynthese, wie sich aus der für das Dimerisierungsprodukt bewiesenen Konstitution II ergibt.

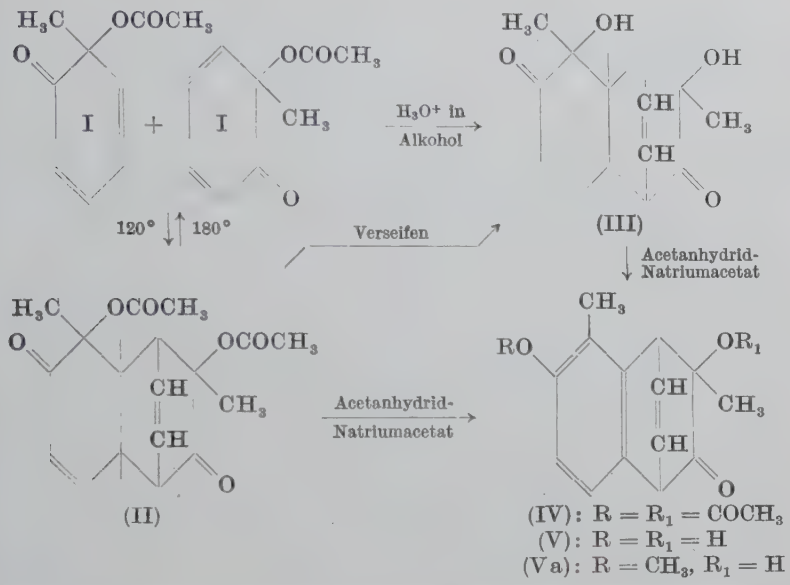
Im Zuge der Untersuchungen über das Reaktionsverhalten der Chinolacetate wurde bei Arbeiten mit dem 2-Methyl-o-chinolacetat I eine Substanz II gefunden[1–4], die die gleiche Bruttoformel, aber das doppelte Molgewicht besaß.

Als rationelle Darstellungsmethode für II erwies sich das Erhitzen des Chinolacetats auf 120°. Bei 180° konnte ein Zerfall des Dimeren in Ausgangsmaterial beobachtet werden.

Verseifen des Dimeren II liefert eine Substanz III, die auch aus 2-Methyl-o-chinolacetat beim Behandeln mit alkoholischer Schwefelsäure neben phenolischen Produkten entsteht[2].

Von II und III kommt man bei der Einwirkung von Acetanhydrid-Natriumacetat zum gleichen Reaktionsprodukt IV. Dieses liefert bei der Verseifung mit Alkali eine Verbindung V, die phenolischen Charakter besitzt. Der Stoff V schien die geeignete Schlüsselsubstanz zur Aufklärung der Konstitution des Dimerisierungsproduktes zu sein. In der nachfolgenden Formelübersicht sind schon die später bewiesenen Strukturen verwendet.

[1] *F. Wessely* und *E. Schinzel*, Mh. Chem. 84, 990 (1953).
[2] *W. Metlesics*, Dissertation Universität Wien (1955).
[3] *F. Antony*, Dissertation Universität Wien, S. 79 (1955).
[4] *E. Zbiral*, Dissertation Universität Wien, S. 39 (1956).



Wie aus diesem Schema hervorgeht, haben wir angenommen, daß die Entstehung von II aus I eine Diensynthese darstellt. Dieser Hypothese, in unserem Arbeitskreis zuerst von Herrn Dr. *E. Schinzel* ausgesprochen, begegnet man mehrfach in der Literatur zur Erklärung der Polymerisation orthochinoider Verbindungen. So meinen *L. Horner* und *H. Merz*[5], daß die allgemeine Instabilität der unsubstituierten o-Chinone möglicherweise auf solche Reaktionen zurückzuführen sei und *R. Adams* und *J. W. Way*[6] machten für das Dimere des o-Chinondibenzimids die Formel eines Dienadduktes wahrscheinlich. *H. J. Teuber* und *G. Staiger*[7] schlossen aus physikalischen Untersuchungen polymerer o-Chinone, daß diese durch Dienreaktionen der Monomeren mit sich selbst entstanden sein könnten, und eine entsprechende Struktur wurde von *L. Horner* und *K. Sturm*[8] für das Dimere des 4,5-Dimethyl-o-chinons angegeben. Das von *E. N. Marvell* und *E. Magoon*[9] beschriebene 2,2-Dimethyl-cyclohexadienon-(1) dimerisiert sich nach der Vermutung der Autoren ebenfalls nach dem Schema der Diensynthese, und schließlich nehmen *H. Conroy* und *R. A. Firestone*[10] für das Dimere des 2-Propyl-2,6-dimethyl-cyclohexadienons eine Struktur an, die unserer Formel II entspricht; diese Annahme wird nur durch UV- und IR-Spektren gestützt.

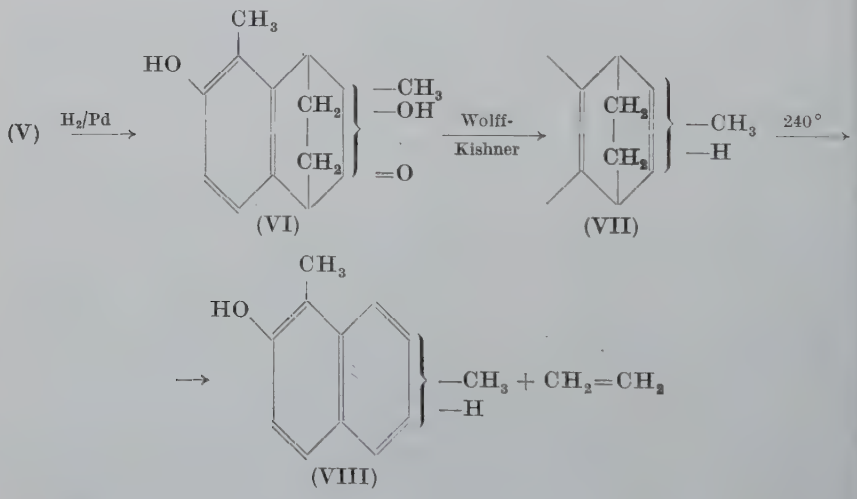
[5] Ann. Chem. **570**, 89 (1950).
[6] J. Amer. Chem. Soc. **76**, 2763 (1954).
[7] Chem. Ber. **88**, 802 (1955); vgl. Angew. Chem. **68**, 420 (1956).
[8] Ann. Chem. **597**, 1 (1955).
[9] J. Amer. Chem. Soc. **77**, 2542 (1955).
[10] J. Amer. Chem. Soc. **78**, 2290 (1956).

Wir haben die Formel II für das Dimerisierungsprodukt durch den weiter unten geschilderten Abbau der Verbindung V sowie durch IR- und UV-Spektren von II bzw. III einwandfrei bewiesen.

Das IR-Spektrum der Verbindung V zeigt die zu erwartenden Banden bei 1722 cm^{-1} (C=O isoliert), 3440 und 3330 cm^{-1} (OH-Gruppen) und 870 bis 750, 1591 bis 1586, 3095 bis 3038 cm^{-1} (substituierter Benzolkern).

Oxydativer Abbau des Methyläthers Va führte zu einem Methoxy-methyl-phthalsäureanhydrid mit dem Schmp. 135°. Von den 6 möglichen Isomeren sind 5 in der Literatur beschrieben. Von diesen hätte unser Oxydationsprodukt nur mit dem 3-Methoxy-4-methyl-phthalsäureanhydrid[11] (Schmp. 135°) identisch sein können, da das 5-Methoxy-3-methyl-phthalsäureanhydrid[12] mit dem Schmp. 139° wegen der m-Stellung der Substituenten als unwahrscheinlich wegfiel. Da aber unsere Substanz mit dem 3-Methoxy-4-methyl-phthalsäureanhydrid eine Schmp.-Depression ergab, mußte es sich um das bisher nicht bekannte 4-Methoxy-3-methyl-phthalsäureanhydrid handeln.

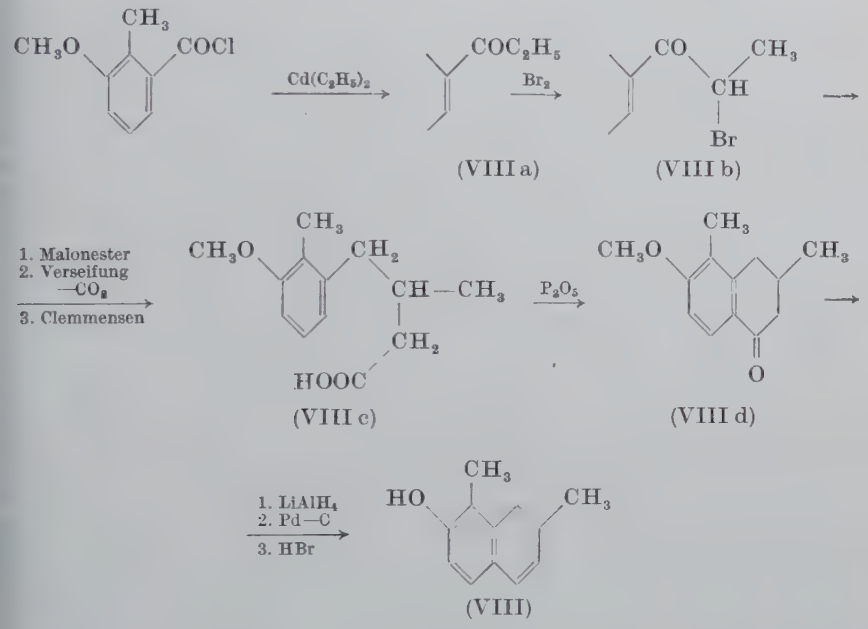
Die gegenseitige Stellung der Methylgruppen im Molekül V wurde schließlich durch folgenden Abbau bewiesen:



Das Dimethylnaphthol VIII hatte den Schmp. 139 bis 141° und kuppelte nicht mit diazotierter Sulfanilsäure[13]. Eine Verbindung mit gleichen Eigenschaften war von *V. Veselý* und *A. Medvedeva*[14] als 1.7-Dimethyl-

[11] *J. L. Simonsen* und *M. G. Rau*, J. Chem. Soc. London **119**, 1345 (1921).
[12] *A. N. Meldrum*, J. Chem. Soc. London **99**, 1719 (1911).
[13] Vgl. *L. F. Fieser* und *M. Fieser*, Lehrbuch, S. 846. Verlag Chemie. 1954.
[14] Chem. Zbl. **1931 II**, 3473.

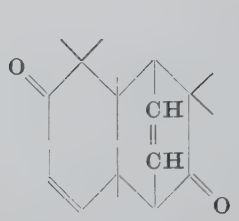
naphthol-(2) beschrieben worden. Der von den Autoren eingeschlagene Weg zur Darstellung dieser Verbindung erschien uns aber einmal sehr umständlich und wegen anderer Unstimmigkeiten[15] nicht für die Konstitution beweisend, so daß wir es vorzogen, diese Verbindung auf die im folgenden Schema angegebene Weise zu synthetisieren. Das so erhaltene Produkt sowie dessen Methyläther erwiesen sich als identisch mit dem entsprechenden, durch Abbau erhaltenen VIII und dessen Methyläther.



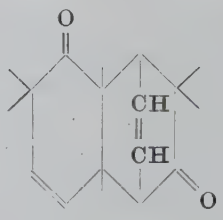
Das isomere 1,6-Dimethylnaphthol-(2) war leicht auf dem gleichen Wege aus dem 6-Methoxy-2,5-dimethyl-tetralon-(1)[16] zugänglich und mit unserer Substanz VIII nicht identisch.

Obwohl damit die Konstitution von IV eindeutig bewiesen ist, kommen für das Dimerisierungsprodukt noch immer die zwei Strukturformeln II und IIa in Betracht. Wir können nämlich für die Reaktion II → IV keinen Reaktionsmechanismus angeben und die Möglichkeit, daß die Aromatisierung des einen Ringes mit einer Wanderung der Methylgruppe verbunden ist, ist nicht auszuschließen[17].

[15] *O. Kruber* und *W. Schade*, Ber. dtsch. chem. Ges. **69**, 1722 (1936).
[16] *L. Ruzicka* und Mitarb., Helv. Chim. Acta **19**, 1400 (1936).
[17] Vgl. *E. N. Marvell* und *E. Magoon*, J. Amer. Chem. Soc. **76**, 5118 (1954).



(II)



(II a)

Eine Entscheidung zwischen II und IIa sollte sich durch IR- und UV-Spektren herbeiführen lassen, da nur in der Formel II eine zur C=O-Gruppe konjugierte C=C-Bindung vorliegt.

Neben den Substanzen II und III enthält die folgende Zusammenstellung auch noch die charakteristischen Banden eines Dimerisierungsproduktes IX des 2-Methyl-2-dichlormethyl-cyclohexadienons-(1) (entspricht I nach Ersatz von $OCOCH_3$ durch $CHCl_2$). IX wurde ebenfalls durch Erhitzen des Monomeren bei 120° dargestellt.

Substanz	UV-Spektren in Äthanol Maxima in mμ		IR-Spektren in Nujol Maxima in cm^{-1}		
III	299	218	1729	1677	1635
II	308	228	1731	1695	1639
IX	312	230,5	1732	1698	1620
Intensität:	log ε zirka 2,3	log ε zirka 3,8	stark	stark	mittelstark

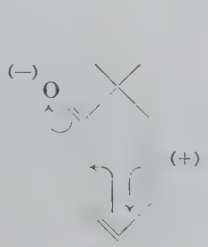
Die UV-Spektren zeigen also in allen drei Fällen Maxima, wie sie in bezug auf Lage und Intensität für Substanzen mit einem C=C—C=O-System zu erwarten sind.

Die IR-Spektren weisen alle die für die isolierte C=O-Gruppe charakteristische Absorption auf. Die Bande bei 1677 cm^{-1} spricht für eine konjugierte C=O-Gruppe in III, während die Schwingungszahlen der entsprechenden Banden in II und IX zu hoch liegen. Da aber die Banden um 1630 cm^{-1} auf eine zur C=O-Gruppe konjugierte C=C-Bindung hinweisen, außerdem die IR-Spektren anderer o-Chinolacetate[18] ähnliche Abweichungen zeigen, ist damit eine Entscheidung zugunsten der *Formel II* für das *Dimere des 2-Methyl-o-chinolacetats* zu treffen. Die Verbindung wäre als 1,2,3,4,4a,7,8,8a-Oktahydro-2,8-dimethyl-2,8-diacetoxy-3,7-dioxo-1,4-ätheno-naphthalin zu benennen[19].

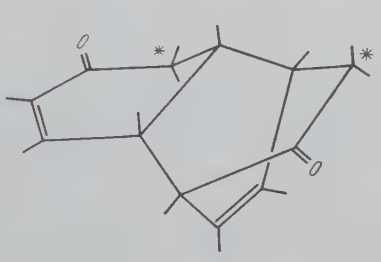
[18] Herr Dr. *J. Derkosch* wird darüber an anderer Stelle berichten.

[19] Diese Bezeichnung entspricht dem Nomenklaturvorschlag der IUPAC, Zürich 1955, siehe C. r. 18eme Conference, S. 174.

Es ergibt sich also, daß das Chinolacetat I mit der zur C=O-Gruppe entfernteren C=C-Bindung als Philodien reagiert. In Anlehnung an die Ergebnisse beim Cyclopentadien-carbonsäureester[20] darf man stärksten Philodiencharakter bei relativ größter Carbeniumaktivität erwarten[21]. Unser Befund wird also erklärlich, wenn man im Chinolacetat I folgende Polarisierung annimmt[22]:



(I)



(X)

Was schließlich die sterischen Verhältnisse betrifft, gilt unter der Annahme, daß die für die Diensynthese allgemein gültigen Regeln[23] (endo-cis-Addition) auch in unserem Fall anwendbar sind, die Raumformel X für das Dimere II, wobei die Anordnung der CH_3- und $OCOCH_3$-Gruppen an den mit * bezeichneten asymmetrischen C-Atomen willkürlich bleibt.

Experimenteller Teil

Darstellung der Dimeren II, III und IX

Darstellung von II: 60 g I[24] wurden in einem mit N_2 gefüllten Rundkolben 6 Stdn. bei 120 bis 130° (Badtemp.) gehalten. Nach dieser Zeit hatte die ursprünglich grünlichgelbe Schmelze eine hellbraune Farbe angenommen. Die gesamte Schmelze wurde warm in wenig Methanol gegossen und die nach Zusatz von Äther ausfallenden Kristalle abfiltriert. Nach Umlösen aus Methanol-Äther lag der Schmp. bei 147 bis 149°; die Ausbeute betrug 30 g, das sind 50% d. Th. (II).

$C_{18}H_{20}O_6$. Ber. C 65,03, H 6,06, CH_3CO 25,9, Molgew. 332.
Gef. C 65,20, H 6,09, CH_3CO 26,7, Molgew. 301 (Ebullioskopie in CCl_4).

Depolymerisation von II: 0,1 g II erhitzten wir durch 1 Std. im N_2-Strom auf 180°; dabei ging ein schwach gelblichgrünes Öl über, das beim Anreiben kristallisierte und nach Umlösen aus Äther-Petroläther als I identifiziert werden konnte.

Darstellung von III: a) Durch Einwirken alkohol. Schwefelsäure auf I: 20 g I wurden im N_2-Strom durch 7 Stdn. in einem Gemisch von 200 ml

[20] *K. Alder* und Mitarb., Chem. Ber. **87**, 1752 (1954).
[21] *K. Alder*, Exper. Suppl. **II**, 115 (1955).
[22] Vgl. *F. Wessely* und *W. Metlesics*, Mh. Chem. **85**, 642 (1954).
[23] *K. Alder* und *G. Stein*, Angew. Chem. **50**, 510 (1937).
[24] *F. Wessely* und *F. Sinwel*, Mh. Chem. **81**, 1055 (1950).

Äthanol und 200 ml 10%iger Schwefelsäure am Rückfluß gekocht. Nach Abdestillieren von 270 ml Lösungsmittel im Vak. und Verdünnen mit Wasser extrahierten wir über Nacht mit Äther. Aus dem Äther waren dabei 7,7 g (50% d. Th.) weiße Kristalle ausgefallen, die nach Umlösen aus Methanol-Benzol und Vak.-Sublimation (0,1 Torr) bei 198 bis 200° schmolzen (III).

$C_{14}H_{16}O_4$. Ber. C 67,73, H 6,50, 2 akt. H 0,80, Molgew. 248.
Gef. C 67,66, H 6,53, akt. H 0,73, Molgew. 238 *(Rast)*.

b) III konnte auch aus II unter den bei a angegebenen Bedingungen erhalten werden.

Darstellung von IX: 2 g des 2-Methyl-2-dichlormethyl-cyclohexadienon-(1)[25] wurden 12 Stdn. auf 120 bis 130° im Kugelrohr erhitzt. Bei der Destillation (0,1 Torr) erhielten wir bei 100° ein leicht bewegliches Öl (vermutlich Ausgangsmaterial), bei 180° ein Glas, das mit Äther kristallisierte und nach Umlösen aus Methanol-Äther einen Schmp. von 193 bis 194° zeigte (IX).

$C_{16}H_{16}O_2Cl_4$. Ber. C 50,30, H 4,21, Cl 37,11.
Gef. C 51,02, H 4,26, Cl 36,87.

Untersuchung der Dimeren II und III

Darstellung von IV (1,2,3,4-Tetrahydro-2,8-dimethyl-2,7-diacetoxy-3-oxo-1,4-ätheno-naphthalin[19]): 7,1 g II wurden mit 70 ml Acetanhydrid und 7 g wasserfreiem Natriumacetat 2 Stdn. am Rückfluß gekocht. Nach Abdestillieren der Hauptmenge des Acetanhydrids gossen wir den Rückstand in Eiswasser und erhielten 6,2 g (88% d. Th.) weiße Kristalle vom Schmp. 159 bis 161° (IV).

$C_{18}H_{18}O_5$. Ber. C 68,78, H 5,77, 2 CH_3CO 27,4.
Gef. C 68,37, H 5,76, CH_3CO 29,9.

Die gleiche Substanz entstand in geringerer Ausbeute bei der analogen Behandlung von III.

Darstellung von V: 6,2 g IV wurden 1 Std. im N_2-Strom in einem Gemisch von 10 ml Methanol und 50 ml 10%iger NaOH am Rückfluß gekocht. Nach Abdestillieren des Methanols im Vak. und Einleiten von CO_2 erhielten wir 4 g (88% d. Th.) weiße Blättchen mit dem Schmp. 181 bis 183° (V).

$C_{14}H_{14}O_3$. Ber. C 73,03, H 6,13, 2 akt. H 0,86.
Gef. C 73,02, H 6,16, akt. H 0,88.

Darstellung von Va: 4 g V wurden mit einem mehrfachen Überschuß Dimethylsulfat in 10%iger NaOH behandelt. Die erhaltenen Kristalle mußten 2mal aus Benzol umgelöst werden. Schmp. 152 bis 154°. Die Ausbeute an Va betrug 2,55 g, das sind 60% d. Th.

$C_{15}H_{16}O_3$. Ber. C 73,75, H 6,60, 1 CH_3O 12,7, 1 akt. H 0,41.
Gef. C 73,95, H 6,53, CH_3O 12,6, akt. H 0,40.

Oxydation von Va: 0,5 g oxydierten wir bei Zimmertemp. mit 2,55 g $KMnO_4$ in einem Gemisch von 50 ml oxydationsbeständigem Aceton und 1 ml Wasser. Schon nach wenigen Minuten erwärmte sich die Lösung und es schied sich Braunstein ab. Nach 12stünd. Schütteln waren nur 0,3 g $KMnO_4$ unverbraucht (Jodometrie). Das Aceton wurde abgegossen, der

[25] *K. Auwers* und *M. Hessenland*, Ber. dtsch. chem. Ges. **41**, 1805 (1908).

Braunstein in wäßr. Suspension mit SO_2 reduziert, die wäßr. Lösung ausgeäthert, der Äther mit dem Aceton vereinigt und abgedampft. Vak.-Sublimation (0,1 Torr) des Rückstandes bei einer Badtemp. von 100° ergab weiße Kristalle, die nach Umlösen aus Äther bei 135 bis 137° schmolzen.

$C_{10}H_8O_4$. Ber. C 62,50, H 4,20, 1 CH_3O 16,2.
Gef. C 62,61, H 4,30, CH_3O 16,0.

Diese Substanz war nicht identisch mit 3-Methoxy-4-methyl-phthalsäureanhydrid[11].

Darstellung von VI: 4,6 g V wurden in 100 ml Methanol gelöst und mit 0,5 g Pd-Mohr hydriert. Die Substanz nimmt nur 1 Mol H_2 auf. Einengen der Lösung und Zusatz von Wasser ergab in quantitativer Ausbeute Kristalle VI mit dem Schmp. 183 bis 185°.

$C_{14}H_{16}O_3$. Ber. C 72,39, H 6,94. Gef. C 72,14, H 7,12.

Darstellung von VII: Nach der Vorschrift von *G. Lock*[26] erhitzten wir 2 g VI mit 4 ml Hydrazinhydrat 5 Stdn. am Rückfluß und gaben dann 4 g gepulvertes KOH zu. Nach 1stünd. Kochen wurde angesäuert, ausgeäthert und im Vak. (0,1 Torr) destilliert. Das bei einer Badtemp. von zirka 130° im Kugelrohr übergehende Öl wurde abgetrennt und der Destillationsrückstand nochmals wie vorhin behandelt. Insgesamt konnten wir so 0,9 g (50% d. Th.) eines farblosen Öles erhalten, das mit Petroläther Kristalle vom Schmp. 70 bis 75° lieferte (VII).

$C_{14}H_{16}O$. Ber. C 83,96, H 8,05, 1 akt. H 0,5.
Gef. C 83,89, H 8,28, akt. H 0,5.

Darstellung von VIII: 0,6 g VII (als rohes Öl) wurden im N_2-Strom nach Zugabe feiner Ziegelstückchen $1^1/_2$ Stdn. bei 240° gehalten, wobei der Gasstrom einen Luftkühler und später eine mit Brom und Wasser beschickte Vorlage passierte (Aufarbeitung siehe unten). Nach Abkühlen war der Kolbeninhalt kristallin erstarrt. Umlösen aus Toluol ergab 0,4 g einer Substanz mit Schmp. 139 bis 141° (VIII).

$C_{12}H_{12}O$. Ber. C 83,69, H 7,02. Gef. C 83,58, H 7,12.

Phenoxyessigsäurederivat von VIII: Schmp. 161 bis 164° (aus Benzol-Petroläther).

$C_{14}H_{14}O_3$. Ber. C 73,02, H 6,13. Gef. C 72,97, H 6,29.

Methyläther von VIII: Mit Dimethylsulfat und Alkali Schmp. 78 bis 80° (aus Methanol).

$C_{13}H_{14}O$. Ber. C 83,83, H 7,58. Gef. C 83,77, H 7,66.

Der Inhalt der Vorlage wurde ausgeäthert, der Äther mit NaOH geschüttelt und abgedampft. Das zurückbleibende Öl setzten wir mit β-Naphthol und KOH um[27] und erhielten Kristalle vom Schmp. 219 bis 221° (aus Äthanol-Benzol). Im Gemisch mit einer authentischen Probe war keine Schmp.-Depression zu beobachten.

[26] Mh. Chem. **85**, 802 (1954).
[27] *H. T. Openshaw*, Qualitative Organic Analysis, S. 32. Cambridge UP. 1948.

Synthese des 1,7-Dimethylnaphthol-(2) VIII

3-Hydroxy-2-methyl-benzoesäure wurde nach den Angaben von *L. F. Fieser* und *W. C. Lothrop*[28] dargestellt[29]. Bei Verwendung eines Rührautoklaven erhielten wir unter sonst gleichen Bedingungen die doppelte Ausbeute. Die daraus durch Methylieren mit Dimethylsulfat erhaltene Äthersäure ergab auch beim Umsatz großer Mengen mit Thionylchlorid Ausbeuten von 85% d. Th. an *Säurechlorid.*

3-Methoxy-2-methyl-propiophenon VIIIa: Nach den Angaben von *J. Cason*[30] setzten wir 18 g des Säurechlorids mit Cadmiumdiäthyl (dargestellt aus 3,7 g Mg, 18 g Äthylbromid und 14,7 g $CdCl_2$) um. Das Reaktionsgemisch hielten wir 3 Stdn. bei 40 bis 50°. Bei Destillation (0,1 Torr) wurde im Bereich 95 bis 105° ein Öl (VIIIa) aufgefangen, das in nur 50%iger Ausbeute ein Semicarbazon vom Schmp. 183 bis 187° gab.

$C_{12}H_{17}O_2N_3$. Ber. N 17,86. Gef. N 17,78.

3-Methoxy-2-methyl-α-brom-propiophenon VIIIb: 8,25 g VIIIa wurden in 30 ml Chloroform mit einer Lösung von 7,3 g Brom in 30 ml Chloroform unter Kühlen bromiert. Nach 1 Std. wurde Luft durch die Lösung gesaugt, dann mit $NaHCO_3$-Lösung entsäuert, getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Vak.-Destillation des Rückstandes (0,1 Torr) ergab im Intervall 100 bis 130° 10,6 g VIIIb (roh).

β-Methyl-γ-(3-methoxy-2-methyl-phenyl)-buttersäure (VIIIc): Zu Natriummalonester (aus 1,4 g Na und 13 g Malonester in 50 ml Benzol) wurden 10 g VIIIb in 30 ml Benzol gegeben und $2^1/_2$ Stdn. am Rückfluß gekocht. Das nach der üblichen Aufarbeitung erhaltene Reaktionsprodukt wurde durch 48 Stdn. mit einem Gemisch von 50%iger KOH-Äthanol = 1 : 1 in der Hitze verseift. Nach Abdampfen des Alkohols und Extraktion des unverseiften Esters wurde angesäuert und mit Äther mehrmals ausgeschüttelt. Den Abdampfrückstand erhitzten wir durch $^1/_2$ Std. auf 180° und unterwarfen das aus dem sodalöslichen Anteil durch Ansäuern mit HCl ausgefällte Produkt der Destillation. Bei einer Badtemp. von 155 bis 165° und 0,1 Torr wurden 5,5 g eines schwachgelben Glases erhalten. 4,5 g dieser Substanz wurden einer *Clemmensen*-Reduktion mit Eisessig und HCl[31] unterworfen. Die Lösung wurde ausgeäthert, der Äther mehrmals mit Wasser gewaschen und die sodalöslichen Anteile bei 0,1 Torr destilliert. Ausbeute 3 g. Aus Petroläther konnten wir Kristalle mit Schmp. 58 bis 61° gewinnen (VIIIc).

$C_{13}H_{18}O_3$. Ber. C 70,24, H 8,16. Gef. C 70,56, H 8,05.

6-Methoxy-3,5-dimethyl-tetralon-(1) (VIIId): 1 g VIIIc wurde in 70 ml Benzol gelöst, am Wasserbad erhitzt und unter kräftigem Rühren P_2O_5 im Verlauf von $1^1/_2$ Stdn. zugegeben. Nach Zersetzen mit Eis extrahierten wir mit Äther, entfernten die sauren Anteile durch Schütteln mit NaOH und erhielten 0,5 g (55% d. Th.) Kristalle VIIId mit dem Schmp. 120 bis 123° (aus Äther-Petroläther).

$C_{13}H_{16}O_2$. Ber. C 76,44, H 7,90. Gef. C 76,56, H 7,93.

[28] J. Amer. Chem. Soc. **58**, 752 (1936).

[29] Den Farbenfabriken Bayer, Leverkusen, danken wir für die Überlassung von 2-Naphthylamin-4,8-disulfonsäure.

[30] J. Amer. Chem. Soc. **68**, 2080 (1946).

[31] Organic Reactions, Bd. I, S. 165.

2-Methoxy-1,7-dimethylnaphthalin: Eine kleine Menge VIIId reduzierten wir mit überschüssigem $LiAlH_4$ in Äther (3 Stdn. erhitzen) und dehydrierten das nach der üblichen Aufarbeitung erhaltene Reaktionsprodukt bei 280° mit 10%iger Pd-Kohle. Nach Destillation und Umlösen aus Methanol erhielten wir Kristalle vom Schmp. 78 bis 80°. Diese Substanz zeigte mit dem Methyläther von VIII keine Schmp.-Depression.

1,7-Dimethylnaphthol-(2): Der durch Dehydrierung erhaltene Methyläther ließ sich durch 3stünd. Kochen mit HBr-Eisessig glatt verseifen. Nach Aufarbeitung und Umlösen der Kristalle aus Toluol lag der Schmp. bei 139 bis 141°; er blieb im Gemisch mit VIII unverändert.

Synthese des 1,6-Dimethylnaphthol-(2)

6-Methoxy-2,5-dimethyltetralon-(1)[16] wurde mit einem Überschuß von $LiAlH_4$ in Äther mehrere Stdn. gekocht; das nach üblicher Aufarbeitung erhaltene Produkt war ein farbloses Öl. Dieses dehydrierten wir mit 10%iger Pd-Kohle bei 300° und verseiften das dabei entstandene leichtbewegliche Öl mit HBr-Eisessig. Nach Aufarbeitung und Vak.-Destillation (0,1 Torr) wurden Kristalle gewonnen, die nach Umlösen aus Benzin bei 102 bis 104° schmolzen.

$C_{12}H_{12}O$. Ber. C 83,69, H 7,02. Gef. C 84,06, H 7,14.

Die Analysen wurden von Herrn Dr. *G. Kainz* im Mikrolaboratorium des II. Chemischen Instituts durchgeführt.

Die Aufnahme der Spektren und deren Diskussion verdanken wir Herrn Dr. *J. Derkosch*[32].

Bei der Darstellung der Vergleichssubstanzen unterstützte uns Herr stud. chem. *H. Koffer*.

[32] Die UV-Messungen wurden mit einem Spektrophotometer DK 1 durchgeführt. Für die leihweise Überlassung dieses Gerätes haben wir der Firma Beckman-München und deren österreichischer Vertretung, der Firma Inula-Wien, bestens zu danken. Für die Möglichkeit, die IR-Spektren mit einem *Perkin-Elmer*-Spektrometer 21 aufzunehmen, danken wir Frau Direktor Dr. *Lasch* (Bundesanstalt für chemische und pharmazeutische Untersuchungen, Wien).

Über die Einwirkung von Thiolen und Sulfinsäuren auf Chinolacetate I

Von

J. Kotlan und **F. Wessely**

Aus dem II. Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 20. Dezember 1956)

Für die Reaktion der o-Chinolacetate mit nucleophilen Reagenzien ließen sich bisher plausible Mechanismen formulieren. Dies ist aber nicht mehr für die Addition von Thiophenol (I) und Benzolsulfinsäure (II) an o-Chinolacetate möglich. Mit I bilden sich, wenn die Stellung 4 und 6 des o-Chinolacetats nicht besetzt ist, als Hauptreaktionsprodukte entsprechend substituierte 4-Hydroxy-diphenylsulfide (z. B. entsteht aus III die Verbindung IX) und als Nebenprodukte 2-Hydroxy-diphenylsulfide. Sind diese beiden Stellen substituiert, so wird das Chinolacetat zum entsprechenden Phenol reduziert. Ist die Stellung 4 besetzt und Stellung 6 unsubstituiert, tritt zum größten Teil Reduktion des Chinolacetats zum Phenol ein, zum geringeren Teil entstehen 2-Hydroxy-diphenylsulfide. Mit II entstehen bei unsubstituierter Stellung 5 3-Hydroxy-diphenylsulfone; ist diese besetzt und die Stellung 4 unsubstituiert, bilden sich 4-Hydroxy-diphenylsulfone.

Das ungesättigte System —C=C—C=O der o- bzw. p-Chinolacetate ermöglicht eine Reihe von Additionsreaktionen, von welchen von uns bisher die mit metallorganischen Verbindungen ausführlicher mitgeteilt wurden. Die gebildeten Reaktionsprodukte sind durch eine primäre 1,2- oder 1,4-Addition an das obige System zu erklären, die einer mechanistischen Betrachtung keine prinzipiellen Schwierigkeiten bieten[1].

Solche treten aber auf, wenn man die Addition von RSH und RSO_2H untersucht. Wir teilen im folgenden nur die Ergebnisse unserer Versuche mit, ohne einen auch nur einigermaßen fundierten Deutungsversuch machen zu können.

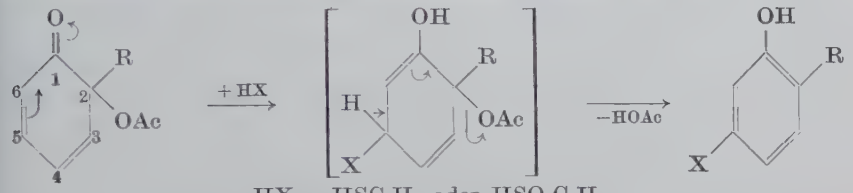
[1] *O. Polansky, E. Schinzel* und *F. Wessely*, Mh. Chem. **87**, 24 (1956).

Wir haben die Reaktionsprodukte untersucht, die bei der Einwirkung von C_6H_5SH (I) und $C_6H_5SO_2H$ (II) auf

1. 2-Methyl-o-chinolacetat (III),
2. 2-Phenyl-o-chinolacetat (IV),
3. 2,4-Dimethyl-o-chinolacetat (V),
4. 2,4,6-Trimethyl-o-chinolacetat (VI),
5. 2,5-Dimethyl-o-chinolacetat (VII),
6. 4-Methyl-2-acetoxy-o-chinolacetat (VIII)

erhalten werden.

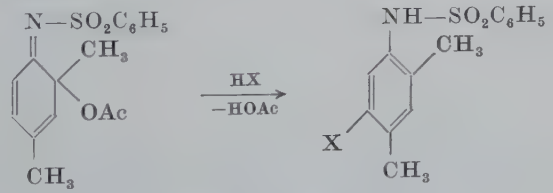
Wir erwarten, daß die Reaktion mit den angeführten Chinolacetaten entsprechend dem folgenden Mechanismus verlaufen würde:



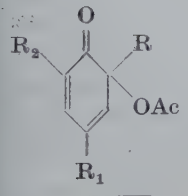
$HX = HSC_6H_5$ oder $HSO_2C_6H_5$

Als Reaktionsprodukte waren dann substituierte 3-Hydroxy-diphenylsulfide bzw. 3-Hydroxy-diphenylsulfone vorauszusehen. Diese Erwartung trat aber nur zum Teil ein.

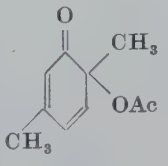
Unsere Feststellungen gewinnen in Hinblick auf eine kürzlich erschienene Arbeit von *R. Adams* und *K. R. Brower*[2] an Interesse, in der eine Reihe von Additionsreaktionen unter anderem auch mit I und II an das 2,4-Dimethyl- und 2,4,6-Trimethyl-o-chinol-benzol-sulfonimid-acetat, deren Konstitution den von uns untersuchten o-Chinolacetaten entspricht, beschrieben wird. Die Addition erfolgte stets in 1,4-Stellung nach dem Schema:



$HX = HSC_6H_5$ oder $HSO_2C_6H_5$

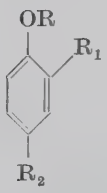


(III): $R = CH_3$; $R_1 = R_2 = H$
(IV): $R = C_6H_5$; $R_1 = R_2 = H$
(V): $R = R_1 = CH_3$; $R_2 = H$
(VI): $R = R_1 = R_2 = CH_3$
(VIII): $R = OAc$; $R_1 = CH_3$; $R_2 = H$

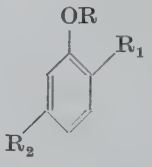


(VII)

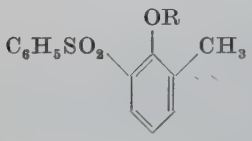
[2] J. Amer. Chem. Soc. **78**, 4770 (1956).



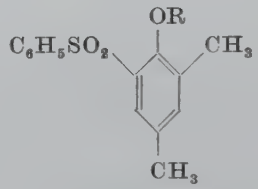
(IX): R = H; R_1 = CH_3; R_2 = SC_6H_5
(IX a): R = H; R_1 = CH_3; R_2 = $SO_2C_6H_5$
(IX b): R = H; R_1 = CH_3; R_2 = SOC_6H_5
(IX c): R = R_1 = CH_3; R_2 = SC_6H_5
(IX d): R = R_1 = CH_3; R_2 = $SO_2C_6H_5$
(IX e): R = H; R_1 = C_6H_5; R_2 = SC_6H_5
(IX f): R = $COCH_3$; R_1 = C_6H_5; R_2 = SC_6H_5
(IX g): R = $COCH_3$; R_1 = C_6H_5; R_2 = $SO_2C_6H_5$
(IX h): R = CH_3; R_1 = C_6H_5; R_2 = $SO_2C_6H_5$



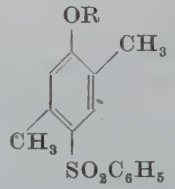
(X): R = H; R_1 = CH_3; R_2 = SC_6H_5
(X a): R = H; R_1 = CH_3; R_2 = $SO_2C_6H_5$
(X b): R = R_1 = CH_3; R_2 = $SO_2C_6H_5$
(X c): R = H; R_1 = C_6H_5; R_2 = $SO_2C_6H_5$
(X d): R = $COCH_3$; R_1 = C_6H_5; R_2 = $SO_2C_6H_5$
(X e): R = CH_3; R_1 = C_6H_5; R_2 = $SO_2C_6H_5$



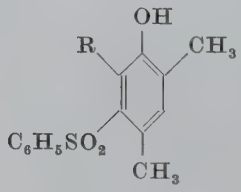
(XI): R = H
(XI a): R = CH_3



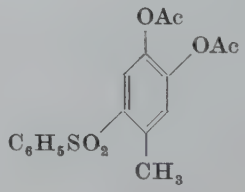
(XII): R = H
(XII a): R = CH_3



(XIII): R = H
(XIII a): R = CH_3



(XIV) R = H
(XIV a): R = CH_3



(XV)

Setzt man III bei Zimmertemp. mit I um (in Chloroform oder Äthanol mit oder ohne Zusatz kleiner Mengen Triäthylamin), so erhält man in guter Ausbeute eine Verbindung $C_{13}H_{12}OS$ (IX) vom Schmp. 76°. Bei der Reaktion tritt nachweisbar Essigsäureabspaltung ein und die erwähnte Verbindung besitzt phenolischen Charakter. Eine Verbindung der gleichen Molekularformel und demselben Schmp. war schon vor längerer Zeit von *E. Moness* und Mitarb.[3] nach der Methode von *O. Hinsberg*[4]

[3] J. Amer. Pharmac. Assoc. **21**, 557 (1932).
[4] Ber. dtsch. chem. Ges. **36**, 107 (1903).

aus o-Kresol und Benzolsulfinsäure unter dem Einfluß von konz. H_2SO_4 dargestellt worden. Ihr wird auf Grund der von *Hinsberg* festgestellten Substitutionsregelmäßigkeiten die Struktur IX zugeschrieben. Die von uns angenommene Identität dieser Verbindung mit der von uns erhaltenen ließen Zweifel aufkommen: entweder an der Richtigkeit der Konstitution der nach *Hinsberg* dargestellten Verbindung oder an dem Verlauf der von uns untersuchten Addition, die ja nach einem 1,4-Mechanismus zur Verbindung X hätte führen müssen. Zur Sicherstellung der Konstitution der Verbindung mit dem Schmp. 76° haben wir sie mit H_2O_2 in Eisessig zum bei 230° schmelzenden Sulfon $C_{13}H_{12}O_3S$ oxydiert, dessen Methyläther bei 113° schmilzt. Es wurden dann die Methyläther IXd bzw. Xb der beiden Sulfone IXa bzw. Xa auf eindeutigen Wegen synthetisiert. IXd erhielten wir nach den Angaben von *G. B. Kolhatkar* und *K. V. Bokil*[5] durch eine *Friedel-Crafts*-Reaktion aus o-Kresolmethyläther und Benzolsulfonsäurechlorid, Xb durch die gleiche Reaktion des mit PCl_5 aus der 4-Methyl-3-methoxy-benzolsulfonsäure[6] dargestellten Säurechlorids und Benzol. Es erwies sich nur IXd mit dem Sulfonmethyläther, der aus IX dargestellt worden war, als identisch.

Einen ganz gleichen Verlauf nimmt die Einwirkung von I auf IV. Dabei erhielten wir unter den gleichen Reaktionsbedingungen in praktisch quantitativer Ausbeute einen öligen Thioäther der Formel $C_{18}H_{14}OS$ (IXe), der in ein kristallisiertes Acetat vom Schmp. 97 bis 98° (IXf) überführbar ist. Aus IXf wurde das Sulfon IXg und daraus der Methyläther IXh dargestellt. Die Konstitution der letztgenannten Verbindung wurde durch eine Synthese bewiesen. 4-Hydroxy-3-phenyl-benzolsulfonsäure[7] führten wir in ihren Methyläther über und setzten das mit PCl_5 dargestellte Säurechlorid mit Benzol nach *Friedel-Crafts* um.

Durch diese Ergebnisse ist also sichergestellt, daß die Addition von Phenylmerkaptan an ein nur in 2-Stellung substituiertes o-Chinolacetat nicht in 1,4-Stellung an das konjugierte System erfolgt. Formal ist vielmehr eine 1,5-Addition eingetreten. Neben dieser Hauptreaktion tritt in geringem Umfang auch eine 1,3-Addition ein. Denn man findet bei der Einwirkung von Phenylmerkaptan auf III noch in kleiner Ausbeute einen mit IX stellungsisomeren Thioäther, den wir nicht als solchen isoliert haben, sondern in das Sulfon $C_{13}H_{12}O_3S$ vom Schmp. 106 bis 107° überführten. Der Verbindung kommt die Konstitution XI zu, die durch folgende Synthese bewiesen wurde: 2-Methoxy-3-nitrotoluol[8] wurde durch katalytische Hydrierung in die entsprechende Aminoverbindung übergeführt, diese

[5] J. Indian Chem. Soc. **7**, 843 (1930).
[6] *M. Hayduck*, Ann. Chem. **172**, 204 (1874).
[7] *N. N. Woroshzow* jr. und *A. T. Troschtschenko*, Chem. Zbl. **1938 II**, 770; **1940 II**, 2153.
[8] *G. P. Gibson*, J. Chem. Soc. London **127**, 42 (1925).

diazotiert und das Diazoniumsalz mit C_6H_5SNa zum Thioäther umgesetzt, dessen Oxydation schließlich das Sulfon XIa ergab. Der Mischschmp. mit dem Methyläther von XI bewies die Identität.

Es schien nun von Interesse, die Addition von Phenylmerkaptan an höhersubstituierte o-Chinolacetate, vor allem solche, die neben der Alkylgruppe in Stellung 2 auch noch solche in 4- (V), 4,6- (VI) oder 5-Stellung (VII) tragen, zu untersuchen.

Erwartungsgemäß verlief mit V und VI die Reaktion in anderer Richtung. Es erfolgt vorwiegend Reduktion des Chinolacetats und man erhält die den beiden Chinolacetaten entsprechenden Phenole und als Oxydationsprodukt Diphenyldisulfid. Ein Additionsprodukt gewannen wir nur aus V in sehr kleinen Mengen, das unter den im experimentellen Teil näher beschriebenen Bedingungen ein Sulfon der Konstitution XII ergab, die wir durch Synthese seines Methyläthers (XIIa) bewiesen haben. 2,4-Dimethyl-6-nitrophenol[9] wurde in seinen Methyläther übergeführt; von diesem gelangten wir durch die gleiche Reaktionsfolge wie bei der Synthese von XIa angegeben zum Sulfon XIIa.

Der Erwartung entsprechend verlief auch die Umsetzung von VII mit I. Wir erhielten in glatter Additionsreaktion einen nicht in Substanz isolierten Thioäther, der als Rohprodukt mit H_2O_2 ein Sulfon vom Schmp. 162° lieferte. Seine Konstitution XIII wurde durch die Identität seines Methyläthers XIIIa mit einem synthetisch erhaltenen erwiesen. Das 2,5-Dimethyl-4-nitrophenol[10] diente als Ausgangsmaterial. Die weiteren Syntheseschritte entsprechen den bei der Verbindung XIa angegebenen.

Auch die Addition von Benzolsulfinsäure kann nicht durch einen einheitlichen Reaktionsmechanismus erklärt werden. Zum Unterschiede vom Thiophenol tritt mit den Chinolacetaten III, IV, V, VI glatte 1,4-Addition unter Bildung der entsprechenden Sulfone (Xa, Xc, XIV und XIVa) ein. Dementsprechend erwarteten wir beim 2,5-Dimethylchinolacetat VII keine Addition der Benzolsulfinsäure. Es trat aber im Gegenteil eine solche ein und wir erhielten die Verbindung XIII.

Wir fassen die Ergebnisse in der Übersicht auf Seite 123 zusammen.

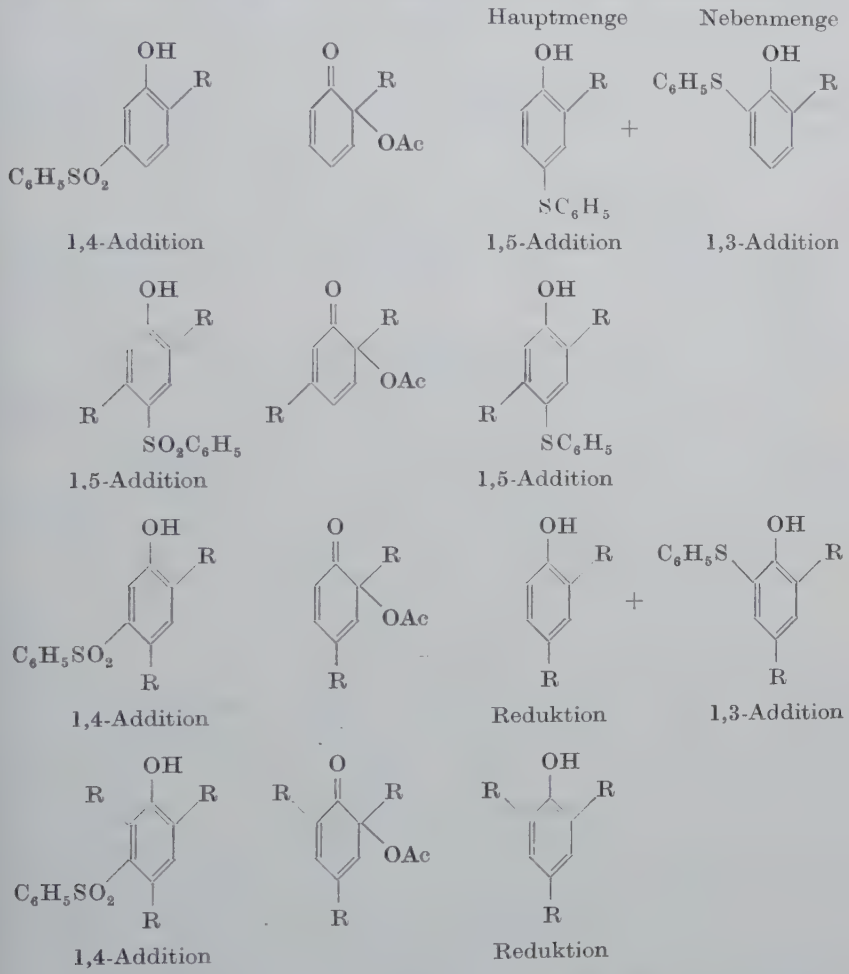
Zur ersten Orientierung haben wir auch VIII mit Benzolsulfinsäure umgesetzt. Die Addition tritt in großem Umfang ein. Da aber das primäre Additionsprodukt einen schlechten Schmp. zeigte, wurde es acetyliert. So erhielten wir eine Verbindung der Molekularformel $C_{17}H_{16}O_6S$ vom Schmp. 149 bis 150° und schreiben ihr die Konstitution XV zu.

---

[9] *W. R. Hodgkinson* und *L. Limpach*, J. Chem. Soc. London **63**, 104 (1893).

[10] *K. v. Auwers* und *F. Michaelis*, Ber. dtsch. chem. Ges. **47**, 1275 (1914).

Reaktionsprodukt $\xleftarrow{C_6H_5SO_2H}$ Chinolacetat $\xrightarrow{C_6H_5SH}$ Reaktionsprodukte



Über die Reaktion von Thiophenol und Benzolsulfinsäure mit p-Chinolacetaten und die Einwirkung aliphatischer Thiole und H_2S auf o-Chinolacetate werden wir demnächst berichten.

Experimenteller Teil

I. Einwirkung von Thiophenol auf o-Chinolacetate

1. 2-Methyl-o-chinolacetat (III)

A: 10 g III wurden in 20 ml Chloroform gelöst, 10 Tropfen Triäthylamin hinzugefügt und mit einer Lösung von 6,6 g Thiophenol in 20 ml Chloroform vereinigt (es tritt Selbsterwärmung auf) und 24 Stdn. bei Raumtemp. stehen

gelassen. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck verdampft und der Rückstand bei 0,1 Torr im *Widmer*-Kölbchen destilliert: nach einem geringen Vorlauf (1,0 g) ging zwischen 158 und 162° die Hauptmenge (11,3 g) über. In einer vorgeschalteten Kühlfalle kondensierten sich etwas Eisessig und Thiophenol. Die zwischen 158 und 162° abgenommene Fraktion erstarrte bald. Sie wurde aus Benzol-Petroläther umkristallisiert und lieferte 8,3 g des Stoffes IX (das sind 63% d. Th.) vom Schmp. 76° (Umwandlung bei 63,5°)[11].

$C_{13}H_{12}OS$. Ber. C 72,21, H 5,59, S 14,82.
Gef. C 72,34, H 5,50, S 14,81.

Die bei Stoff IX anfallende Mutterlauge wurde im Vak. eingedampft und ihr Rückstand wie weiter unten beschrieben zum Sulfon oxydiert. Wir erhielten von dem Sulfon IXa 1,7 g, das sind 11% d. Th. vom Schmp. 230° (aus Eisessig).

$C_{13}H_{12}O_3S$. Ber. C 62,90, H 4,87, S 12,91.
Gef. C 63,28, H 5,02, S 13,12.

Das bei der Oxydation erhaltene Filtrat wurde mit Wasser weitgehend verdünnt, die ausgeschiedene, nur teilweise kristallisierte Substanz abgetrennt und diese bei 0,1 Torr im Kugelrohr erhitzt: bei einer Luftbadtemp. von 160 bis 180° ging ein schwach gelb gefärbtes Öl über, welches nach dem Erstarren aus Eisessig-Wasser umkristallisiert 0,6 g (das sind 4% d. Th.) des Sulfons XI vom Schmp. 106 bis 107° ergab.

$C_{13}H_{12}O_3S$. Ber. C 62,90, H 4,87, S 12,91.
Gef. C 63,21, H 4,85, S 12,89.

Als weiteres Destillat folgte zwischen 180 und 210° noch eine geringe Menge (0,7 g) des Sulfons IXa.

Oxydation von IX zum Sulfon IXa: 0,73 g, in einigen Milliliter Eisessig gelöst, wurden mit 1,14 g 30,5%igem Perhydrol versetzt, 2 Stdn. stehen gelassen und dann 2 Stdn. am Wasserbad erhitzt. Zur Vervollständigung der bereits eingetretenen Kristallisation des Stoffes IXa setzte man noch etwas Wasser zu und ließ erkalten. Aus Eisessig umkristallisiert, erhielten wir 0,62 g, das sind 74% d. Th. vom Schmp. 230°.

Oxydation von IX zum Sulfoxyd IXb: 2,2 g wurden in 10 ml Eisessig gelöst und unter Wasserkühlung mit 1,1 g 31%igem Wasserstoffperoxyd versetzt und 3 Stdn. unter Kühlung und 20 Stdn. bei Zimmertemp. stehen gelassen. Dann wurde etwas Wasser zugesetzt und das Sulfoxyd IXb abgesaugt (2,05 g, das sind 87% d. Th.). Aus Eisessig umkristallisiert Schmp. 158 bis 159°.

$C_{13}H_{12}O_2S$. Ber. C 67,23, H 5,21. Gef. C 67,34, H 5,27.

Das Sulfoxyd IXb lieferte bei weiterer Oxydation mit H_2O_2 in praktisch quantitativer Ausbeute das Sulfon IXa.

Methylierung von IX: 2 g wurden mit einer äther. Diazomethanlösung (bereitet aus 5 g Nitrosomethylharnstoff) 6 Tage im Eisschrank stehen gelassen. Nach Zersetzen des überschüssigen Diazomethans haben wir die Ätherlösung erschöpfend mit 10%iger Natronlauge ausgeschüttelt, anschließend abgeäthert und den Rückstand bei 12 Torr und einer Luftbad-

[11] Alle Schmp. wurden in einem *Kofler*-Schmelzpunktsapparat mit Thermometerablesung bestimmt.

temp. 170 bis 190° im Kugelrohr destilliert. Das farblose Destillat (1,1 g) erstarrte bald. Schmp. 53 bis 54° (Subst. IXc).

$C_{14}H_{14}OS$. Ber. OCH_3 13,45. Gef. OCH_3 13,23.

Oxydation von IXc zum Sulfon IXd: 0,66 g, 0,9 g 35%iges Wasserstoffperoxyd und 5 ml Eisessig wurden vereinigt und nach 2stünd. Stehen bei Raumtemp. 2 Stdn. am Wasserbad erhitzt. Dann wurde etwas Wasser zugesetzt, die Substanz IXd abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. 0,61 g, das sind 81% d. Th. vom Schmp. 112 bis 113°.

$C_{14}H_{14}O_3S$. Ber. C 64,11, H 5,38, S 12,22, OCH_3 11,83.
Gef. C 64,38, H 5,24, S 12,65, OCH_3 11,97.

Der Stoff IXd zeigte in Mischung mit einem nach *G. B. Kolhatkar*[5] dargestellten 4-Methoxy-3-methyl-diphenylsulfon (Schmp. 112,5°) keine Schmp.-Depression.

Methylierung von XI: 0,3 g wurden in 10%iger Kalilauge am Wasserbad gelöst und bei 80 bis 90° mit Dimethylsulfat in der üblichen Weise methyliert. Aus Eisessig-Wasser umkristallisiert wurden 0,2 g XIa erhalten. Schmp. 106 bis 107°.

$C_{14}H_{14}O_3S$. Ber. C 64,11, H 5,38. Gef. C 64,40, H 5,41.

Synthese des 2-Methoxy-3-methyl-diphenylsulfons XIa: 2-Methoxy-3-nitrotoluol[8] wurde in der üblichen Weise in alkohol. Lösung mit Wasserstoff unter Normaldruck und Raumtemp. in Gegenwart von Raney-Ni in praktisch quantitativer Ausbeute zum 2-Methoxy-3-amino-toluol hydriert. 2,2 g des Amins lösten wir in 43 ml 1 n HCl und diazotierten unter Eiskühlung mit einer Lösung von 1,3 g Natriumnitrit in 10 ml Wasser. Die Diazoniumsalzlösung wurde mit Natriumacetat versetzt und unter gutem Rühren in eine Lösung von 1,9 g Thiophenol und 2,05 g Ätznatron in 10 ml Wasser, in der noch 1,5 g Cu-Pulver suspendiert waren, bei 5° eingetropft. Die Mischung blieb über Nacht stehen und wurde dann 20 Min. auf dem Wasserbad erhitzt. Wir machten stark alkalisch und schüttelten mit Äther aus. Die Ätherlösung wurde mit 10%iger Natronlauge und 10%iger Schwefelsäure gewaschen und dann eingedampft. Ihr Rückstand wurde in 7 ml Eisessig aufgenommen und mit 5 g 30%igem Wasserstoffperoxyd 2 Stdn. am Wasserbad erhitzt. Wir setzten etwas Wasser zu und lösten das nach dem Erkalten ausgefallene 2-Methoxy-3-methyl-diphenylsulfon aus Eisessig-Wasser um. Wir erhielten 1,7 g (das sind 41% d. Th. bez. auf einges. Amin) mit dem Schmp. 106 bis 107°. Dieses Sulfon ergab bei der Mischschmp.-Probe mit dem oben erhaltenen Sulfon XIa keine Depression.

B: 3,3 g III wurden in 10 ml Chloroform gelöst und mit einer Lösung von 2,2 g I in 10 ml Chloroform vereinigt und 24 Stdn. bei Zimmertemp. stehen gelassen. Es trat im Gegensatz zu A (Triäthylaminzusatz) keine Selbsterwärmung ein. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels im Vak. wurde der Rückstand bei 12 Torr im Kugelrohr destilliert. Als Vorlauf erhielten wir nicht umgesetztes I und III (1,1 g). Bei einer Luftbadtemp. von 180 bis 200° destillierte dann die Hauptmenge (3,05 g) über, welche in der üblichen Weise mit 5 ml 31%igem H_2O_2 in Eisessiglösung am Wasserbad oxydiert wurde. Wir isolierten 2,2 g IXa, das sind 45% d. Th.

C: Eine Lösung von 3,3 g III in 25 ml Äthanol und eine Lösung von 2,2 g I in 10 ml Äthanol wurden vereinigt, wobei sich das Gemisch etwas erwärmte, und dann dieses 48 Stdn. bei Zimmertemp. stehen gelassen. Nach dem Abdampfen des Äthanols im Vak. erhitzten wir den Rückstand bei 12 Torr

im Kugelrohr und erhielten bei einer Luftbadtemp. von 180 bis 200° 4,1 g Destillat. Dieses wurde gleichfalls einer Wasserstoffperoxydoxydation unterworfen und ergab 3,1 g IXa, das sind 63% d. Th. Aus dem Filtrat isolierten wir bei der unter A angeführten Aufarbeitung 0,3 g XI.

2. 2-Phenyl-o-chinolacetat (IV)

In 50 ml Chloroform lösten wir 9,2 g IV und 4,4 g I, fügten noch 5 Tropfen Triäthylamin hinzu und ließen 2 Tage stehen. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck destillierten wir das Reaktionsprodukt bei 0,3 Torr im *Widmer*-Kölbchen. Nach einem geringen Vorlauf ging die Hauptmenge zwischen 205 und 207° über und stellte ein sehr viskoses farbloses Öl dar, welches nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Ausbeute 10,5 g IXe, das sind 94% d. Th.

$C_{18}H_{14}OS$. Ber. C 77,68, H 5,07, S 11,51.
Gef. C 77,52, H 4,91, S 11,31.

Acetylierung von IXe: 2 g wurden mit 5 ml Essigsäureanhydrid und 1 ml Pyridin über Nacht bei Zimmertemp. acetyliert. Nach Zersetzen mit Eis erhielten wir 2,1 g des Stoffes IXf, das sind 91% d. Th. vom Schmp. 95 bis 98°. Aus Äthanol umkristallisiert Schmp. 97,5 bis 98,5°.

$C_{20}H_{16}O_2S$. Ber. C 74,99, H 5,03, S 10,00, CH_3CO 13,42.
Gef. C 75,41, H 4,98, S 9,66, CH_3CO 13,28.

Das Acetat IXf kann auch durch Acetylierung des Rohproduktes der Umsetzung von IV mit I (vor der Destillation) in 80%iger Ausbeute bez. auf eingesetztes IV erhalten werden.

Oxydation von IXf: 0,2 g wurden, wie üblich, in das Sulfon IXg übergeführt (0,19 g, das sind 86% d. Th.). Schmp. nach dem Umkristallisieren aus Äthanol 103 bis 104°.

$C_{20}H_{16}O_4S$. Ber. S 9,09, CH_3CO 12,20. Gef. S 9,21, CH_3CO 12,50.

Zur *Darstellung von IXh* wurden 1,3 g IXg mit 5 ml 10%iger NaOH und 5 ml Methanol 1 Std. am Wasserbad verseift, dann das Methanol vertrieben und wie üblich mit Dimethylsulfat und NaOH bei 80 bis 90° methyliert. Nach dem Erkalten wurde von der wäßr. Phase abgetrennt und aus Äthanol umkristallisiert: 0,97 g IXh, das sind 81% d. Th. vom Schmp. 112 bis 114°.

$C_{19}H_{16}O_3S$. Ber. S 9,88, OCH_3 9,55. Gef. S 10,06, OCH_3 9,71.

Synthese des 3-Phenyl-4-methoxy-diphenylsulfons IXh: 34 g o-Hydroxydiphenyl und 20 ml konz. Schwefelsäure erhitzten wir nach Literaturangabe[7] 6 Stdn. auf 115 bis 125°. Das Reaktionsprodukt wurde in 400 ml Wasser eingetragen, die Lösung filtriert und mit konz. Natronlauge alkalisch gemacht. Dann setzten wir bei 70 bis 80° in kleinen Anteilen 50 g Dimethylsulfat und die entsprechende Menge Natronlauge zu. Nach beendeter Methylierung wurde heiß filtriert. Beim Erkalten kristallisiert das Na-Salz der 3-Phenyl-4-methoxy-benzolsulfonsäure aus (30 g). Die Lösung lieferte nach dem Einengen im Vak. und NaCl-Zusatz noch 11 g Na-Salz.

30 g gut getrocknetes Na-Salz und 100 g PCl_5 (in kleinen Anteilen zugesetzt) wurden unter heftiger Reaktion in einer Reibschale verrieben und anschließend in einem Rundkolben unter Feuchtigkeitsausschluß 1 Std. auf 100° erwärmt. Nach dem Erkalten wurde auf Eis gegossen und nach

erfolgter Zersetzung des Phosphoroxychlorids das Sulfosäurechlorid in Benzol aufgenommen, die Benzollösung mit Wasser ausgeschüttelt, filtriert und unter vermindertem Druck eingedampft. Den Rückstand lösten wir in Äther und fällten mit Petroläther das 3-Phenyl-4-methoxy-benzolsulfonsäurechlorid (24 g) aus. Aus Äther-Petroläther umgelöst Schmp. 78 bis 79°.

$C_{13}H_{11}ClO_3S$. Ber. Cl 12,53, OCH_3 10,96. Gef. Cl 12,17, OCH_3 11,24.

Zu einer Lösung von 2 g des oben erhaltenen Sulfonsäurechlorids in 20 ml trockenem Benzol gaben wir 2 g gepulvertes Aluminiumchlorid, ließen die Mischung 3 Stdn. bei Zimmertemp. stehen und erwärmten dann noch 1 Std. auf 55 bis 65°. Nach Zersetzung mit Eis und 10%iger Salzsäure wurde die Benzolschicht abgetrennt, gewaschen und unter vermindertem Druck eingedampft. Das Produkt nahmen wir in 5 ml Äthanol auf und erhitzten zur Entfernung des unumgesetzten Säurechlorids mit 10 ml 10%iger Natronlauge 2 Stdn. am Wasserbad. Dann wurde in Benzol aufgenommen, die Benzollösung gewaschen und im Vak. eingedampft. Der Rückstand kristallisierte aus Äthanol (0,93 g). Nach 2maligem Umlösen aus Äthanol lag der Schmp. bei 112 bis 113°. Das so erhaltene 3-Phenyl-4-methoxy-diphenylsulfon erwies sich bei der Mischschmp.-Probe mit Substanz IXh als identisch.

3. 2,4-Dimethyl-o-chinolacetat (V)

Eine Lösung von 9 g V und 11 g I (Molverh. 1 : 2) in 30 ml Chloroform versetzten wir mit 10 Tropfen Triäthylamin und ließen 24 Stdn. stehen. Anschließend wurde noch 1 Std. am Wasserbad unter Rückfluß erwärmt. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Reaktionsgemisch bei 12 Torr im *Widmer*-Kölbchen in Stickstoffatmosphäre destilliert und in 3 Fraktionen aufgeteilt. Die 1. Fraktion (60 bis 65°) bestand auf 1,2 g I, das sind 9% der eingesetzten Menge. Als 2. Fraktion folgte von 90 bis 94° ein farbloses Öl (5,1 g, das sind 84% d. Th.), dessen Brechungsindex $n_D^{27} = 1{,}5354$ mit dem des 2,4-Dimethylphenols, $n_D^{27} = 1{,}5363$ praktisch übereinstimmte. Die in der üblichen Weise aus dieser Fraktion gewonnene Aryloxyessigsäure war mit der des 2,4-Dimethylphenols (Schmp. 141°) identisch. Die 3. Fraktion (10,8 g) wurde von 140 bis 180° abgenommen (Hauptmenge bei 172°). Wir lösten diese in wenig Äthanol in der Hitze und saugten nach dem Erkalten 8,5 g Diphenyldisulfid, das sind 77% d. Th. vom Schmp. 57 bis 60° ab. Die alkohol. Mutterlauge lieferte beim Eindampfen unter vermindertem Druck 2,2 g eines öligen Produkts, welches von uns in Eisessiglösung mit 5 g 35%igem Perhydrol 2 Stdn. am Wasserbad oxydiert wurde. Nach einem geringen Wasserzusatz isolierten wir 0,76 g XII, das sind 5,8% d. Th. vom Schmp. 128,5 bis 130° (aus Äthanol).

$C_{14}H_{14}O_3S$. Ber. C 64,11, H 5,38, S 12,22.
Gef. C 63,98, H 5,74, S 12,03.

Die *Methylierung von XII* (0,3 g) erfolgte mit Dimethylsulfat und wäßr. NaOH am Wasserbad. Der Methyläther XIIa wurde aus Eisessig-Wasser umkristallisiert (0,23 g). Schmp. 102 bis 103°.

$C_{15}H_{16}O_3S$. Ber. OCH_3 11,21. Gef. OCH_3 11,53.

Darstellung des 2-Methoxy-3,5-dimethyl-diphenylsulfons XIIa: 13 g 2,4-Dimethyl-6-nitrophenol[9] wurden in 45 ml Xylol mit 17 g wasserfreiem

Kaliumkarbonat unter Rückfluß zum Sieden erhitzt und langsam 13 g Dimethylsulfat zugetropft. Nach 18stünd. Kochen setzten wir 50 ml Wasser und 5 g NaOH zu und destillierten das Xylol und den gebildeten Methyläther mit Wasserdampf ab. Die organische Phase wurde in Äther aufgenommen. Die Ätherlösung trockneten wir mit Natriumsulfat, dampften den Äther und dann unter vermindertem Druck das Xylol ab und destillierten den Rückstand bei 12 Torr und einer Luftbadtemp. von 140° im Kugelrohr. Wir erhielten so 11,2 g 2,4-Dimethyl-6-nitroanisol, das sind 80% d. Th. vom Schmp. 24 bis 27°. Die Nitrogruppe wurde mit Wasserstoff und Raney-Ni-Katalysator in alkohol. Lösung bei Zimmertemp. und Normaldruck in beinahe quantitativer Ausbeute zur Aminogruppe reduziert. Von dem so erhaltenen 2-Methoxy-3,5-dimethylanilin lösten wir 2,4 g in 43 ml 1 n HCl, gaben 10 g Eis zu und diazotierten bei 0° mit einer Lösung von 1,3 g Natriumnitrit in 10 ml Wasser. Die Diazoniumsalzlösung wurde mit Natriumacetat abgestumpft und unter gutem Rühren bei 5° in eine mit 1,2 g Cu-Pulver versetzte Lösung von 1,9 g Thiophenol und 2,05 g Ätznatron in 10 ml Wasser eingetropft. Das Reaktionsgemisch ließen wir über Nacht bei Zimmertemp. stehen und erwärmten dann noch 10 Min. auf dem Wasserbad, machten stark alkalisch und schüttelten mit Äther aus. Die Ätherlösung wurde mit 10%iger NaOH und 10%iger H_2SO_4 gewaschen und dann eingedampft. Den Rückstand (3 g) versetzten wir mit 5 g 35%igem Wasserstoffperoxyd und der nötigen Menge Eisessig, ließen 5 Stdn. bei Raumtemp. stehen und erwärmten dann 2 Stdn. auf dem Wasserbad. Dann wurden 100 ml Wasser zugesetzt und die ausgefällte Substanz in viel Äther aufgenommen und die Ätherlösung mehrmals mit 10%iger Natronlauge durchgeschüttelt. Den nach dem Abäthern verbleibenden Rückstand erhitzten wir bei 0,1 Torr im Kugelrohr und erhielten bei einer Luftbadtemp. von 140 bis 160° 1,8 g Destillat, welches aus Eisessig-Wasser 1,4 g (das sind 32% d. Th. bez. auf einges. Amin) 2-Methoxy-3,5-dimethyl-diphenylsulfon vom Schmp. 102 bis 103° lieferte. Dieses Sulfon ergab in Mischung mit der weiter oben erhaltenen Substanz XIIa keine Schmp.-Depression.

4. 2,4,6-Trimethyl-o-chinolacetat (VI)

3,9 g Chinolacetat VI, in 10 ml Chloroform gelöst, und 2,3 g I in 5 ml Chloroform wurden vereinigt, 3 Tropfen Triäthylamin zugesetzt und 3 Tage stehen gelassen. Nach dem Abdampfen des Chloroforms im Vak. destillierten wir den Rückstand bei 0,1 Torr im Kugelrohr und teilten in 2 Fraktionen auf. Die 1. Fraktion destillierte bei einer Luftbadtemp. von 80 bis 100° und bestand aus 2,9 g eines schwach gelb gefärbten Öls; die 2. Fraktion ging zwischen 110 und 140° über. Die 2. Fraktion (2,5 g) kristallisierte bald und lieferte nach dem Umlösen aus Äthanol 1,9 g Diphenyldisulfid, das sind 83% d. Th. Die im Vak. eingedampfte alkohol. Mutterlauge wurde mit der 1. Fraktion vereinigt und dann mit 20 ml 10%iger Natronlauge kurz durchgerührt und sofort mit Äther ausgeschüttelt. Die äther. Lösung ergab nach weitgehendem Einengen und Petrolätherzusatz 1,2 g des eingesetzten Chinolacetats VI. Der oben anfallende alkalische Auszug wurde angesäuert und ausgeäthert. Wir dampften die Ätherlösung ein und kristallisierten deren Rückstand aus Petroläther um: 0,57 g Mesitol vom Schmp. 71°. Aus der Petrolämthermutterlauge konnten durch Kugelrohrdestillation bei 12 Torr noch weitere 0,22 g Mesitol gewonnen werden. Ein höherflüchtiger Anteil wurde nicht beobachtet.

5. 2,5-Dimethyl-o-chinolacetat (VII)[12]

Zu einer Lösung von 5,4 g VII und 3,3 g I in 20 ml Chloroform gaben wir 5 Tropfen Triäthylamin und ließen 2 Wochen bei Zimmertemp. stehen. Dann wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgedampft und das Reaktionsprodukt bei 12 Torr im *Widmer*-Kölbchen destilliert. Die Hauptmenge (5,1 g) ging zwischen 195 und 200° als gelbliches viskoses Öl über. Dieses lösten wir in 10 ml Eisessig und erhitzten es mit 6 g 35%igem Wasserstoffperoxyd 2 Stdn. am Wasserbad. Nach dem Verdünnen mit Wasser saugten wir die Substanz XIII ab und kristallisierten sie aus Eisessig-Wasser um (3,9 g, das sind 50% d. Th.). Schmp. 162 bis 162,5°.

$C_{14}H_{14}O_3S$. Ber. C 64,11, H 5,38, S 12,22.
Gef. C 64,27, H 5,51, S 11,89.

Die *Methylierung von XIII* (0,3 g) erfolgte mit Dimethylsulfat und wäßr. NaOH am Wasserbad. Der Methyläther XIIIa wurde aus Eisessig umkristallisiert (0,22 g, das sind 70% d. Th.). Schmp. 131 bis 132°.

$C_{15}H_{16}O_3S$. Ber. S 11,57, OCH_3 11,21. Gef. S 11,45, OCH_3 11,34.

Synthese des 4-Methoxy-2,5-dimethyl-diphenylsulfons XIIIa. Die Methylierung des 4-Nitro-2,5-dimethylphenols[10] (Ausbeute 74% d. Th.), die Hydrierung zum 4-Methoxy-2,5-dimethyl-anilin, die anschließende Diazotierung und Umsetzung der Diazoniumsalzlösung mit Natriumthiophenolat und die Oxydation zum Sulfon erfolgte mit den gleichen Mengen und bei denselben Reaktionsbedingungen wie weiter oben bei der Synthese des 2-Methoxy-3,5-dimethyl-diphenylsulfons angegeben wurde. Wir erhielten auf diesem Wege 0,9 g (das sind 20% d. Th. bez. auf einges. Amin) 4-Methoxy-2,5-dimethyl-diphenylsulfon vom Schmp. 131 bis 132°. Diese Verbindung ergab bei der Mischprobe keine Depression mit dem oben erhaltenen Sulfon XIIIa.

II. Einwirkung von Benzolsulfinsäure auf o-Chinolacetate

1. 2-Methyl-o-chinolacetat (III)

1,66 g III wurden in einer Mischung von 10 ml Methanol und 30 ml Wasser unter leichtem Erwärmen gelöst und mit 1,56 g Benzolsulfinsäure (II) in 10 ml Wasser vereinigt. Nach 3stünd. Stehen wurde gut gekühlt und das Reaktionsprodukt abgesaugt. Aus Eisessig-Wasser umkristallisiert, erhielten wir 2,0 g, das sind 80% d. Th. Xa vom Schmp. 135 bis 136°.

$C_{13}H_{12}O_3S$. Ber. C 62,90, H 4,87. Gef. C 62,61, H 4,65.

Die *Methylierung von Xa* erfolgte mit Dimethylsulfat in wäßr. NaOH am Wasserbad. Der Methyläther Xb wurde aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 144 bis 145°. Ausbeute 74% d. Th.

$C_{14}H_{14}O_3S$. Ber. OCH_3 11,83. Gef. OCH_3 11,68.

Darstellung des 3-Methoxy-4-methyl-diphenylsulfons Xb. In 20 ml wasserfreiem Benzol lösten wir 2 g 3-Methoxy-4-methyl-benzolsulfonsäurechlorid[6], gaben 2 g fein gepulvertes $AlCl_3$ hinzu und erhitzten 3 Stdn. unter Rückfluß. Es wurde mit Eis und 10%iger Salzsäure zersetzt, etwas Benzol zugegeben, die Benzolschicht gewaschen und unter vermindertem Druck auf etwa 7

[12] Über die Darstellung dieser Verbindung wird an anderer Stelle berichtet werden.

bis 8 ml eingeengt. Durch Petrolätherzusatz brachten wir das 3-Methoxy-4-methyl-diphenylsulfon zur Ausscheidung. Es wurde aus Eisessig und dann aus Alkohol umkristallisiert. Schmp. 144 bis 145°. 1,6 g, das sind 67% d. Th.

$C_{14}H_{14}O_3S$. Ber. S 12,22. Gef. S 11,90.

Dieses Sulfon ergab in Mischung mit der oben erhaltenen Verbindung Xb keine Depression des Schmp.

2. 2-Phenyl-o-chinolacetat (IV)

2,3 g IV lösten wir in 20 ml warmem Methanol und vereinigten diese Lösung mit 2,1 g II in 10 ml Methanol und ließen 1 Std. stehen. Dann wurde die Lösung eingeengt, etwas Wasser zugesetzt und die auskristallisierte Substanz Xc abgesaugt: 3,0 g vom Schmp. 200 bis 204°. Aus Eisessig umkristallisiert 2,5 g, das sind 81% d. Th. vom Schmp. 204 bis 205°.

$C_{18}H_{14}O_3S$. Ber. C 69,67, H 4,54, S 10,31.
Gef. C 69,78, H 4,72, S 10,08.

Zur *Acetylierung von Xc* lösten wir 0,5 g in einem Gemisch von 3 ml Essigsäureanhydrid und 1 ml Pyridin und ließen 24 Stdn. bei Zimmertemp. stehen. Nach normaler Aufarbeitung kristallisierten wir das Acetat Xd aus Äthanol um. 0,4 g, das sind 70% d. Th. vom Schmp. 111 bis 113°.

$C_{20}H_{16}O_4S$. Ber. CH_3CO 12,20. Gef. CH_3CO 12,43.

Die Verbindung Xd war nicht identisch mit dem weiter oben beschriebenen Acetat IXg.

Die *Methylierung von Xc* erfolgte mittels äther. Diazomethanlösung. Nach 4tägigem Stehen wurde das unverbrauchte Reagens zersetzt, die Ätherlösung mit 10%iger Natronlauge ausgeschüttelt und der nach dem Vertreiben des Äthers verbleibende Rückstand aus Äthanol umkristallisiert: Xe mit Schmp. 148 bis 149°.

$C_{19}H_{16}O_3S$. Ber. OCH_3 9,55. Gef. OCH_3 9,81.

Der Methyläther Xe war nicht identisch mit dem oben erhaltenen Methyläther IXh.

3. 2,4-Dimethyl-o-chinolacetat (V)

0,9 g V in 5 ml Methanol wurden mit 0,8 g II in 3 ml Methanol vereinigt, 2 Stdn. stehen gelassen und dann 5 Min. am Wasserbad erwärmt. Wir setzten etwas Wasser zu und saugten nach dem Erkalten den Stoff XIV ab. Aus Äthanol umkristallisiert: 0,96 g, das sind 73% d. Th. vom Schmp. 166 bis 167°.

$C_{14}H_{14}O_3S$. Ber. C 64,11, H 5,38, S 12,22.
Gef. C 64,17, H 5,59, S 12,23.

Das Sulfon XIV war nicht identisch mit Sulfon XII.

4. 2,4,6-Trimethyl-o-chinolacetat (VI)

Wir lösten 2 g VI in 10 ml Methanol unter schwachem Erwärmen und fügten 1,5 g II in 5 ml Methanol hinzu und ließen 5 Stdn. stehen. Dann wurde langsam Wasser zugegeben und das kristallisierte Reaktionsprodukt

abgetrennt. Aus Eisessig umkristallisiert, erhielten wir 1,95 g XIVa, das sind 69% d. Th. vom Schmp. 126,5 bis 128°.

$C_{15}H_{16}O_3S$. Ber. C 65,21, H 5,83. Gef. C 65,09, H 5,77.

5. 2,5-Dimethyl-o-chinolacetat (VII)

3,6 g VII, in 15 ml Methanol gelöst, versetzten wir mit 3,2 g II. Nach 4 Stdn. wurde langsam Wasser zugegeben, die ausgeschiedene Substanz abgesaugt und aus Eisessig-Wasser umkristallisiert: 3,0 g, das sind 57% d. Th. vom Schmp. 162°. Dieser Stoff erwies sich identisch mit dem weiter oben erhaltenen Sulfon XIII. Der mit Dimethylsulfat und NaOH erhaltene Methyläther (Schmp. 131 bis 132°) zeigte in Mischung mit dem oben synthetisierten 4-Methoxy-2,5-dimethyl-diphenylsulfon keine Depression des Schmp.

6. 2-Acetoxy-4-methyl-o-chinolacetat (VIII)

1,5 g VIII und 1,1 g II wurden in 20 ml Methanol 10 Min. auf dem Wasserbad erwärmt, dann die Lösung auf etwa 10 ml konzentriert und langsam Wasser hinzugefügt. Die auskristallisierte Substanz (1,95 g, Schmp. 76 bis 148°) wurde nach dem Trocknen mit 6 ml Essigsäureanhydrid und 1,5 ml Pyridin 1 Std. am Wasserbad erhitzt und das nach normaler Aufarbeitung erhaltene Diacetat XV aus Äthanol umkristallisiert: 1,9 g, das sind 81% d. Th. Schmp. 149 bis 150°.

$C_{17}H_{16}O_6S$. Ber. C 58,62, H 4,62, CH_3CO 24,70.
Gef. C 59,00, H 4,74, CH_3CO 25,13.

Die Analysen wurden von Herrn Dr. *G. Kainz* im Mikroanalytischen Laboratorium des II. Chemischen Instituts der Universität Wien ausgeführt. Für die Überlassung von 2,4- und 2,5-Dimethylphenol danken wir dem Wiener Vertreter der Duisburger Teerverwertungsgesellschaft, Herrn Dr. *Bertl*, bestens.

Über die Reaktion ungesättigter Verbindungen mit dem Wasser

3. Mitteilung: Papierchromatographische Untersuchungen mit reinster 9,12-Linolsäure

Von

E. Schauenstein und **J. H. Biheller**

Aus dem Institut für physikalische Chemie der Universität Graz

Mit 13 Abbildungen

(Eingegangen am 6. Dezember 1956)

Reinste 9,12-Linolsäure reagiert mit reinstem destilliertem Wasser ohne Zusatz weiterer Stoffe unter Konjugation und nachfolgender Hydroxylierung der Doppelbindungen. Das gebildete Reaktionsprodukt löst sich in der Wasserphase und kann daraus in fester Form gewonnen werden. Es läßt sich zerlegen in einen nach dem Eindunsten des Wassers kaum mehr wasserlöslichen Fettsäureanteil und einen auch weiterhin gut wasserlöslichen Anteil, dessen COO-Gruppe in noch nicht endgültig geklärter Weise verändert, der jedoch sicher keine Seife ist. Beide Anteile weisen neben einem Gehalt von rund 12 bzw. 3% Konjuenen mindestens 80% Polyhydroxyverbindungen auf, wie auf Grund von papierchromatographischen Versuchen sowie von UV- und IR-spektrometrischen Messungen ausgesagt werden kann.

Die Richtlinien für die weitere Aufarbeitung werden aufgezeigt und eine kurze Deutung des Reaktionsmechanismus versuchsweise gegeben. Weitere Untersuchungen werden sich mit der Anwendung der Wasserreaktion auf andere ungesättigte Verbindungen sowie mit der mutmaßlichen biologischen Bedeutung der neuen Reaktionen befassen.

Problemstellung

In einer vorangegangenen Mitteilung wurde dargelegt, daß reinste 9,12-Linolsäure bei entsprechender Wechselwirkung mit destilliertem Wasser in wasserlösliche Form übergeführt werden kann[1]. Dabei kommt

[1] *E. Schauenstein* und *J. H. Biheller*, Mh. Chem. **87**, 158 (1956).

es einerseits zu einer Anlagerung von H und OH an die Doppelbindungen, das heißt zur Bildung von Polyhydroxykörpern, anderseits gehen aber noch mehrfach ungesättigte Systeme in die Wasserphase, und zwar in echte Lösung über. Das UV-Spektrum ermöglicht dabei die Aussage, daß es sich um konjugiert-ungesättigte Systeme handelt. Dieses Ergebnis scheint in Anbetracht der Tatsache bemerkenswert, daß als Ausgangspräparat eine isoliert-ungesättigte Säure Verwendung fand. Wir schließen daraus, daß es bei der Wasserreaktion in erster Stufe zu einer Verschiebung der Doppelbindungen aus der ursprünglichen isolierten in die konjugierte Stellung und in zweiter Stufe zu einer Anlagerung von HOH an die konjugiert-stehenden Doppelbindungen kommt.

Diese Ansichten bezüglich des Reaktionsablaufes werfen eine Vielzahl von derzeit noch offenen Fragen über die qualitative und quantitative Zusammensetzung der gebildeten Reaktionsprodukte auf und es soll im folgenden über die Ergebnisse weiterer Untersuchungen über dieses Problem berichtet werden.

Experimenteller Teil

Zunächst sei die durchgeführte Arbeitsweise im folgenden Schema übersichtlich dargestellt:

9,12-Linolsäure, puriss. (I)

↓

wasserbehandelt

abgetrenntes Öl (IIb) — geklärte wäßrige Phase (IIa)

zur Trockene eingedunstet (III)

IIIa: leicht wasserlöslich, praktisch unlöslich in organ. Lösungsmitteln, weiß, fest, kristall. Einschlüsse

IIIb: kaum wasserlöslich, leicht alkohollöslich, gelb, zähes Öl

Das Ausgangsmaterial stammte von der Firma *Hoffmann-La Roche*. Die Wasserbehandlung bestand in hochtourigem Verrühren der Fettsäure in reinstem, luftfrei gemachten dest. Wasser unter Stickstoff.

IIb ist die nach längerem Stehen abgetrennte wasserunlösliche Ölschicht. Die Wasserphase wurde durch mehrfaches Filtrieren und Zentrifugieren geklärt, bis sich darin nur mehr ganz vereinzelte Tröpfchen mit einem Durchmesser von $\leqq 1\,\mu$ vorfanden (IIa).

Diese Lösung reagiert sauer (pH zwischen 4 und 5), über ihre elektrometrische Titration wurde bereits berichtet[1].

Die Lösung zeigt im Ultraviolett deutliche Absorptionsmaxima, ohne erkennbare, durch seitliche Streuung eventuell bedingte sogenannte Scheinabsorption. (Vgl. die späteren Abbildungen!)

Die im folgenden mitgeteilten Untersuchungen befaßten sich im einzelnen mit den Präparaten I, IIb, IIIa und IIIb.

1. Anwendung der Papierchromatographie nach *Kaufmann* und *Nitsch*[2]

Substanz I: Das Präparat stellt sich nach 16stünd. Wanderung bei 20 Raumtemp. als homogener Fleck dar, dessen Schwerpunkt einem R_f-Wert von 0,36 entspricht (vgl. Abb. 1 und Tabelle 1). Dieses Ergebnis entspricht in befriedigender Weise einer reinen, mehrfach ungesättigten C_{18}-Fettsäure. Beimengungen anderer Stoffe sind nicht mehr nachweisbar. Dieser Befund ist in bester Übereinstimmung mit den Angaben der Herstellerfirma *Hoffmann-La Roche*, wonach das Präparat als 9,12-Linolsäure, puriss., frei von anorganischen Bestandteilen und Hydroxyfettsäuren deklariert wird.

Tabelle 1

R_f-Werte Präp. I	0,36	0,39	0,30	0,37

Substanz IIb: Das Chromatogramm zeigt einen deutlichen Fleck im Bereich der Ausgangssubstanz I mit einem R_f-Wert von 0,36.

Ferner zeigen sich ein oder mehrere Flecken mit sehr hohem R_f-Wert, die ganz knapp unterhalb der Front liegen (R_f = 0,96). Tabelle 2, Abb. 2.

Tabelle 2. R_f-Werte für Präparat IIb und IIIb (Mittelwerte)

IIb		IIIb
0,36	0,96	0,96

Substanz IIIb: Keinerlei Flecken im Gebiet der mehrfach ungesättigten C_{18}-Säuren, sondern lediglich, wie bei IIb, ein oder mehrere Flecken knapp unterhalb der Front (R_f = 0,96). Tab. 2, Abb. 3.

Besonderes Interesse kommt den Flecken mit dem auffallend hohen R_f-Wert zu, der dem von reinen und auch ungesättigten Hydroxyfettsäuren sehr gut entsprechen würde. Vor allem war nun die Frage zu klären, ob die an der Front horizontal verteilten Flecken als echte Fettsäureflecken oder als reiner Fronteffekt anzusprechen wären.

Hierzu wurde zunächst der reine Fronteffekt festgestellt, indem in Blindversuchen die reine Lösungsmittelphase wandern gelassen wurde. Das Ergebnis ist in Abb. 4 wiedergegeben. Wir dürfen daraus schließen, daß auch die reine Lösungsmittelfront bei Anfärbung mit Kupferacetat-Kaliumferrocyanid Dunkelfärbung zeigt, wobei sich ebenfalls sehr kleine und offenbar nur durch gewisse Strömungswirbel bedingte Flecken ausbilden. Bei Ver-

[2] *H. P. Kaufmann* und *W. Nitsch*, Fette, Seifen, Anstrichmittel **56**, 154 (1954); **57**, 473 (1955).

wendung kleinerer Mengen von IIb oder IIIb kann daher nichts Sicheres über die Ursache der Flecken mit hohem R_f-Wert ausgesagt werden.

Nimmt man hingegen verhältnismäßig größere Mengen dieser Präparate (etwa 10 μl einer 4%igen alkohol. Lösung), so sieht man einen unverkennbaren Unterschied zum reinen Fronteffekt.

Es bilden sich nämlich zwei bis drei deutlich sichtbare, größere Farbflecken aus, die nunmehr sicher auf gewanderte Fettsäuren schließen lassen.

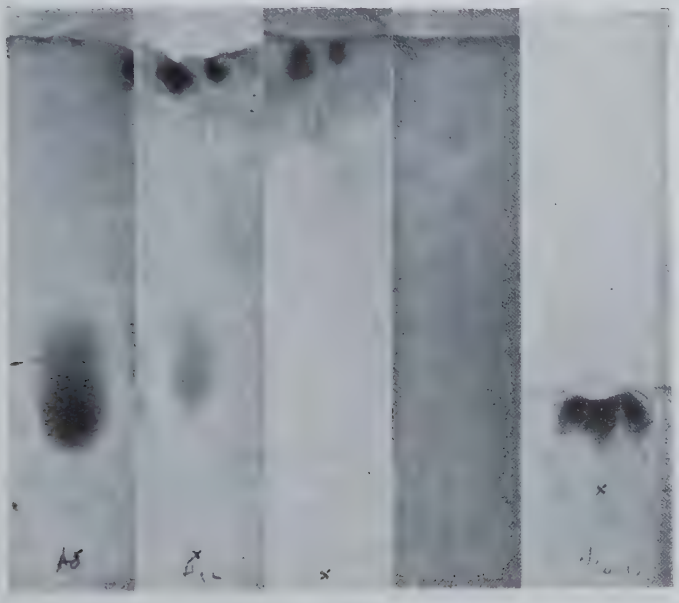


Abb. 1 Abb. 2 Abb. 3 Abb. 4 Abb. 5

Abb. 1. Papierchromatogramm nach *Kaufmann* und *Nitsch* von I

Abb. 2. Papierchromatogramm nach *Kaufmann* und *Nitsch* von IIb

Abb. 3. Papierchromatogramm nach *Kaufmann* und *Nitsch* von IIIb

Abb. 4. Leerversuch mit reinem Lösungsmittel („Fronteffekt")

Abb. 5. Papierchromatogramm von IIIb nach 3stünd. Wanderung

Auffallend bleibt aber immer noch die Tatsache, daß sich ganz selten ein einzelner, sondern stets mehrere Flecken bilden. Dies legt die Vermutung nahe, daß die Ursache hierfür in den physikalisch-chemischen Eigenschaften der mit der Front gewanderten Substanz zu suchen ist. Zum Beweis wurde in einem neuen Versuch die Wanderung bereits nach 3 Stdn. unterbrochen und das Chromatogramm entwickelt. Die Abb. 5 zeigt, daß hierbei der Fronteffekt selbst kaum noch wahrnehmbar ist, daß sich dagegen die hochgezogene Substanz mit aller Deutlichkeit eben in drei Einzelflecken zu zerteilen beginnt.

Damit scheint es gerechtfertigt, die knapp unterhalb der Front erscheinenden Flecken in der Tat Fettsäuren mit sehr hohem R_f-Wert zuzuordnen.

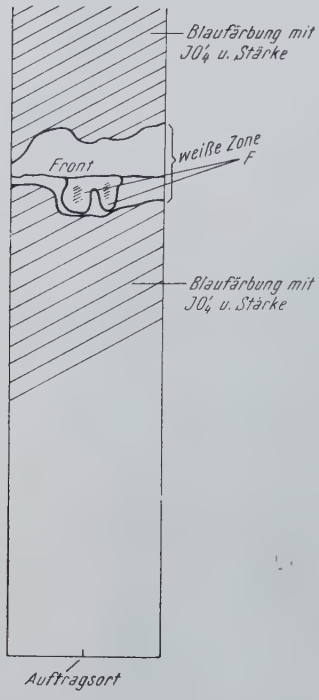


Abb. 6. Schematische Darstellung eines Chromatogramms von IIIb nach Behandlung mit Perjodat und Stärke (nach *Holasek* und *Winsauer*)

Die Betrachtung der Chromatogramme im UV-Licht vor der Entwicklung ergab, daß die bei I und IIb auftretenden Flecke, die der reinen, mehrfach ungesättigten Fettsäure entsprechen, nicht merkbar, die bei IIb und IIIb festgestellten Flecke mit hohem R_f-Wert dagegen intensiv hellblau fluoreszieren.

Schließlich wurde noch ein Chromatogramm ohne Entwicklung in luftgetrocknetem Zustand nach der Methode von *Holasek* und *Winsauer*[3] mit Kaliumperjodat und Stärke besprüht. Das Ergebnis eignet sich nur schwer für die photographische Wiedergabe infolge der raschen Änderungen in Farbton und -intensität jener Papierbereiche, in denen sich keine Hydroxylverbindungen vorfinden. Wir müssen uns daher mit einer schematischen Wiedergabe begnügen: Abb. 6. Beiderseits der Front tritt eine unregelmäßig begrenzte, nach der Perjodat-Stärke-Behandlung rein weiß bleibende Zone auf, die aber, wie der Leerversuch bewies, ein reiner „Fronteffekt" ist und mit den gewanderten Fettsäuren nichts zu tun hat.

Dicht unterhalb der Front zeigen sich vor der Perjodat-Stärke-Behandlung im UV intensiv hellblau fluoreszierende Flecke (*F*), die nach dem Besprühen mit den Reagenzien zunächst rein weiß bleiben, sich aber nach einigen Stunden zentral braun verfärben.

IIIa, in dest. Wasser gelöst, ergab beim Tüpfelversuch auf dem Papier keine Blaufärbung mit Cu-Acetat und zeigte auch nach einem 16stünd. Chromatographieversuch keine eindeutige Sedimentation auf dem Papier.

2. Die Ultraviolett-Absorptionsspektren

Die folgenden Abbildungen bringen nun die Absorptionsspektren der Präparate I, IIb, IIIb und IIIa. Die Kurven weisen durchwegs einen klaren Aufbau und gut ausgebildete Maxima im mittleren Quarz-UV auf und sind daher sicher zu interpretieren. Die festgestellten Banden gehören konjugiert-ungesättigten C=C-Bindungen an, und zwar im einzelnen die Bande bei 36000 bis 37000 ν' mit der angedeuteten Feinstruktur im Spektrum von I den konjugierten Trienen, die Bande im Gebiet von 43000 bis 45000 ν' den konjugierten Dienen und der steile Ast im Kurzwelligen dem Maximum der isoliert-ständigen C=C-Bindung, das bei zirka 55000 ν' liegt. Nunmehr ergeben sich aus den Spektren folgende Aussagen:

Präparat I (Abb. 7): Überlagerung der Eigenabsorption von dreifach und zweifach konjugiert-ungesättigten und von isoliert-ungesättigten Fett-

[3] *A. Holasek* und *K. Winsauer*, bisher unveröffentlichte Versuche; vgl. hierzu auch: *I. Buchman, C. Decker* und *A. Long*, J. Chem. Soc. London **1950**, 3162.

säuremolekeln. Bezieht man die gemessene Extinktion auf die Konzentrationseinheit (1 g/l), so errechnet sich der Gehalt an konjugierten Anteilen für die Triene zu 0,36%, für die Diene zu 1,78%. Hierbei wurde für den speziellen dekadischen Extinktionskoeffizienten der konjugier-

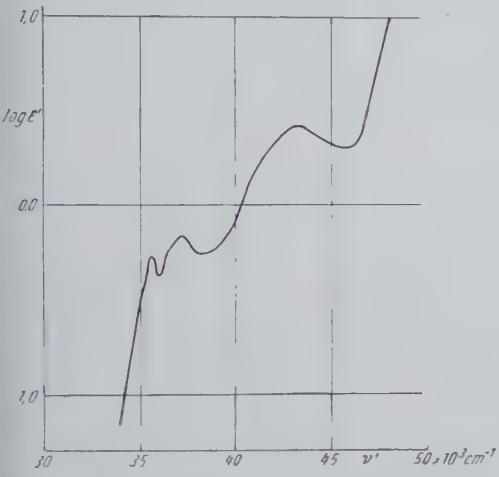


Abb. 7. UV-Absorptionsspektrum von I in Äthanol ($\varepsilon' = E/c' \cdot d$ [g^{-1} cm^2])

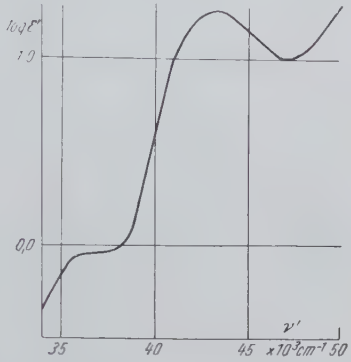


Abb. 8. UV-Absorptionsspektrum von IIb in Äthanol

ten Triensäuren ein Wert von 189, für den der konjugierten Diensäuren ein Wert von 145 eingesetzt.

Unsere Ausgangssubstanz enthält daher nur relativ geringfügige und praktisch kaum ins Gewicht fallende konjugierte Anteile und besteht zum weitaus überwiegenden Teil aus isoliert-ungesättigter 9,12-Linolsäure.

Präparat IIb (Abb. 8): Auch hier ist mit Anwesenheit von konjugiert-ungesättigten Isomeren zu rechnen. Die festgestellten relativen Bandintensitäten ermöglichen dabei die Aussage, daß sich das Verhältnis von

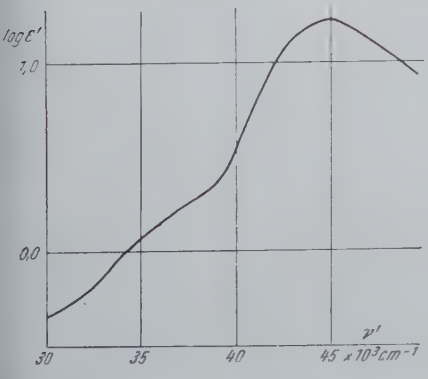


Abb. 9. UV-Absorptionsspektrum von IIIb in dest. Wasser

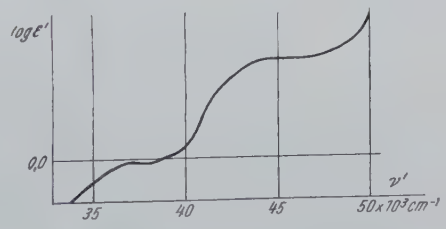


Abb. 10. UV-Absorptionsspektrum von IIIa in dest. Wasser

Dien- und Triensäuren ganz wesentlich in Richtung der konjugierten Diensäuren verschoben hat. Die quantitative Auswertung ergibt einen Gehalt von 12,37% konjugierten Dienen und 0,48% konjugierten Trienen. Die Feinstruktur in der Trienbande ist verschwunden. Im kurzwelligen Gebiet

ist noch deutlich die steile Grenzabsorption der isoliert-ungesättigten Fettsäuren zu sehen.

Präparat IIIb (Abb. 9): Auch hier sind konjugiert-ungesättigte Fettsäurekomponenten vorhanden, kenntlich an der Inflexion im Gebiet von 36000 ν' und dem Maximum bei 45000 ν'. Die starke Verschleifung im Triengebiet kann möglicherweise durch eine bereits merkbare *Tyndall*-Absorption bewirkt sein. Die Auswertung ergibt 11,53% konjugierter Diene und 0,87% konjugierter Triene.

Von besonderer Wichtigkeit ist die Tatsache, daß im Präparat IIIb keine Grenzabsorption der isoliert-ungesättigten Fettsäuren mehr nachweisbar ist, ein Befund, der in Anbetracht der Bedeutung der Aussage auch bereits ausreichend statistisch gesichert werden konnte.

Präparat IIIa (Abb. 10): Wie im Spektrum von IIIb deutliche Konjuenmaxima, doch überwiegen die Konjudiene nicht so stark. Die Prozentgehalte betragen: 2,39% konjugierte Diene und 0,53% konjugierte Triene. Außerdem steigt der kurzwellige Kurvenast ab 47000 ν' wieder an, was auf die Anwesenheit von isoliert-ungesättigten oder einzelnen C=C-Bindungen schließen läßt.

3. Die IR-Absorptionsspektren

Als besonders wichtiges Kriterium für die Konstitution und Zusammensetzung der Ausgangssubstanz und der daraus bei der Wasserreaktion erhaltenen Produkte erwies sich wieder das infrarote Absorptionsspektrum.

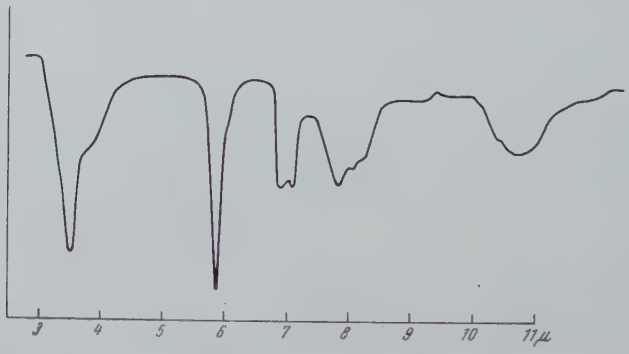


Abb. 11. IR-Absorptionsspektrum von I nach *Biekert* und *Köhler*

Auch diesmal gab Herr Prof. Dr. *A. Butenandt* mit großem Entgegenkommen die Erlaubnis zur Durchführung der Messungen an seinem Institut.

Die im folgenden wiedergegebenen Spektren wurden uns von Herrn Dr. *E. Biekert* in freundlichster Weise zur Verfügung gestellt.

Abb. 11 stellt das Spektrum von I dar, bei dem insbesondere auf die charakteristische COOH-Schwingung bei 5,9 und die C=C-Schwingung bei 10,75 μ und die Abwesenheit von OH-Schwingungsbanden hinzuweisen ist.

Dagegen läßt die Absorption von IIIb (Abb. 12) deutlich die Anwesenheit von OH-Banden (3 und 9,6 μ) erkennen, während die C=C-Bande bei 10,75 μ verschwunden ist.

Der gleiche Effekt ist auch im Spektrum von IIIa zu beobachten, nur noch wesentlich ausgeprägter. Hier überwiegt sogar die Intensität der OH-Bande bei 3 μ die der benachbarten C H-Bande bei 3,5 μ. Außerdem

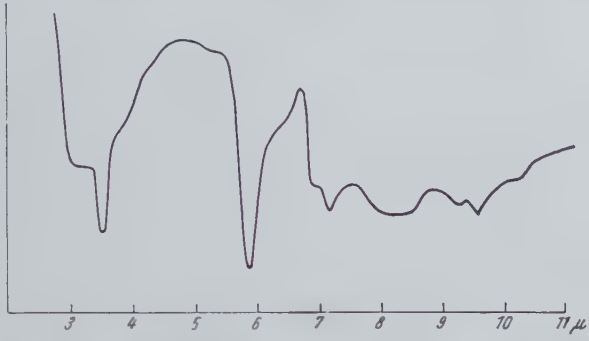


Abb. 12. IR-Absorptionsspektrum von IIIb nach *Biekert* und *Köhler*

aber zeigt die starke Frequenzverschiebung der Bande im Gebiet von 6 μ eine drastische Veränderung der COOH-Gruppe an (Abb. 13).

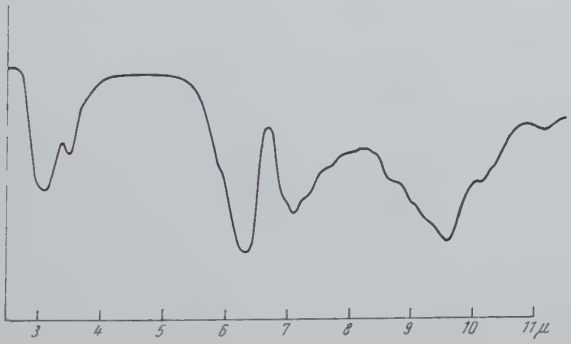


Abb. 13. IR-Absorptionsspektrum von IIIa nach *Biekert* und *Köhler*

Diskussion der bisherigen Ergebnisse

Überblicken wir das bisher gesammelte experimentelle Material, so ergeben sich bezüglich der Zusammensetzung der Reaktionsprodukte bei der Umsetzung von 9,12-Linolsäure mit destilliertem Wasser die in der Tabelle 3 angeführten Erkenntnisse.

Zu der in dieser Tabelle (S. 140) wiedergegebenen Übersicht sei noch folgendes ergänzend bemerkt: Während sich die Isolensäure und die Hydroxysäuren papierchromatographisch nach *Kaufmann* und *Nitsch*[2] völlig einwandfrei erkennen lassen (vgl. Abb. 2, 3 und 5), scheinen sich die Konjuensäuren diesem Nachweis zu entziehen. Im Chromatogramm von I und IIb (Abb. 1 und 2) könnten sie zwar ohne weiteres

Tabelle 3

Präparat	Nachgewiesene Bestandteile	Mengenmäßiger Anteil	Nachweismethodik
Ausgangsfettsäure I	9,12-Linolsäure . .	weitaus überwiegend	UV, Pa
	Konjudiensäuren	1,78%	UV
	Konjutriensäuren	0,36%	UV
Wasserunlösliches Reaktionsprodukt IIb	9,12-Linolsäure . .	geringer Rest	UV, Pa
	Konjudiensäuren .	12,37%	UV, Pa?
	Konjutriensäuren	0,48%	UV, Pa?
	Hydroxysäuren . .	erheblich	Pa, PJ
Wasserlösliches Reaktionsprodukt IIIb	Konjudiensäuren .	11,53%	UV
	Konjutriensäuren	0,87%	UV
	Hydroxysäuren . .	mindestens 80%	Pa, PJ, IR, OHZ
Wasserlösliches Reaktionsprodukt IIIa	Isol.-ständ. C=C .		UV
	Konjudiene	2,39%	UV
	Konjutriene	0,53%	UV
	Hydroxyverbindungen . .	mindestens 80%	IR, PJ

In dieser Tabelle bedeuten:

UV: Nachweis durch UV-Absorptionsspektrum;

IR: Nachweis durch IR-Absorptionsspektrum;

Pa: Nachweis durch papierchromatographische Methode nach *Kaufmann* und *Nitsch*[2];

PJ: Nachweis durch Papiertest auf vicinale C—OH-Gruppen mittels KJO_4 und Stärke nach *Holasek* und *Winsauer*[3];

OHZ: Nachweis durch Bestimmung der Hydroxylzahl.

in den Flecken bei $R_f = 0{,}36$ enthalten sein, sie fehlen aber vollständig bei IIIb (Abb. 3), wo sie jedoch auf Grund des UV-Spektrums (Abb. 9) in gleicher Menge vorhanden sind, wie in IIb. Nachdem triviale methodische Fehler sicher auszuschließen waren, sehen wir hierfür drei Erklärungsmöglichkeiten: Entweder eine besonders feste komplexartige Vereinigung von Hydroxy- und Konjuenfettsäuren, die Anwesenheit konjugiert-ungesättigter Hydroxyfettsäuren oder schließlich eine oxydative Veränderung der Konjuenfettsäuren während der Wanderung auf dem Papier, wobei sich die gebildeten Produkte ähnlich wie Hydroxyfettsäuren verhalten könnten. Hier gibt nun das auf S. 136 wiedergegebene Chromatogramm (Abb. 6) wichtige erste Hinweise: Bei den bereits auf S. 136 beschriebenen Flecken *F* handelt es sich sicher um Hydroxyfettsäuren (positive Reaktion mit Perjodatstärke, außerordentlich hoher R_f-Wert), während die nach einigen Stunden auftretende zentrale Braunfärbung auf Konjuensäuren schließen läßt (vgl. hierzu auch die Unterschrift zu Abb. 5 der 2. Mitteilung dieser Reihe!)[1].

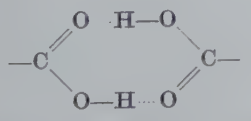
Eine oxydative Veränderung der in IIb und IIIb auf spektrometrischem Wege nachgewiesenen Konjuensäuren während der Wanderung auf dem Papier ist daher recht unwahrscheinlich, so daß sich die weiteren Untersuchungen auf eine Entscheidung zwischen erster und zweiter Erklärungsmöglichkeit (siehe oben) richten können. Diese für den Mechanismus der Wasserreaktion polyolefinischer Lipoide sehr wichtige Frage ist experimentell recht schwierig zu studieren und wir sind den Herrn Doz. Dr. *A. Holasek* und Dr. *K. Winsauer* (Med.-Chem. Inst., Univ. Graz, Vorstand Prof. Dr. *H. Lieb*) sehr zu Dank verpflichtet für ihre Bereitschaft zu einer gemeinsamen Untersuchung. Über das Ergebnis dieser gemeinsamen Arbeiten wird an dieser Stelle berichtet werden.

Der Tropfentest auf vicinale C—OH-Gruppen mit KJO_4 und Stärke hatte bei IIb, IIIb und IIIa ein außerordentlich stark positives Ergebnis und äußerte sich in Form rein weiß bleibender Flecken (vgl. die Abb. 5 der vorangegangenen Mitteilung)[1].

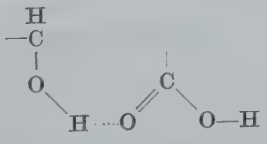
Für die Mikrohydroxylzahlbestimmung des Präparates IIIb sind wir Herrn Dr. *K. Winsauer* herzlich zu Dank verpflichtet: es ergab sich beim gewichtskonstant vorgetrockneten Präparat ein Wert von 7,18% OH.

Die in der vorliegenden Arbeit veröffentlichten Untersuchungsergebnisse bestätigen somit eindeutig unsere bisherigen Ansichten über die Wasserreaktion: Dispergiert man entsprechend intensiv reinste 9,12-Linolsäure in reinstem, luftfreiem, bidestilliertem Wasser unter inertem Gas, so findet an den dispergierten Fetttröpfchen offenbar eine Oberflächenreaktion statt: Es kommt zunächst zu einer Verschiebung der ursprünglich isoliert-ständigen C=C-Bindungen in die besonders reaktionsfähige konjugierte Stellung. Diese lagern dann OH an die Doppelbindungen an. Die gebildeten Hydroxysäuren sind wasserlöslich und gehen daher in echter Lösung in die Wasserphase über, wobei jedoch auch ein beträchtlicher Anteil der neu gebildeten konjugiert-ungesättigten Säuren mitgeht (Präp. IIIb).

Ein Teil der Hydroxy- und Polyensäuren (IIIa) erfährt weiters eine Veränderung an der COOH-Funktion, kenntlich an der Verschiebung der 6-μ-Bande auf 6,3 μ. Dieser Effekt könnte mit der Ausbildung von Chelaten



oder



zu erklären sein. Da auch die $COO^{(-)}$-Gruppe ein Maximum bei 6,3 μ besitzt, mußte die Frage geprüft werden, ob es sich bei dem erwähnten Teil des Reaktionsproduktes nicht etwa um Seifen handelte. Dies konnte mit Sicherheit ausgeschlossen werden, da die Reaktion mit Cu-Acetat eindeutig negativ ausfiel.

Im Inneren der dispergierten Fetttröpfchen (IIb) ist noch unveränderte Ausgangssubstanz (I) enthalten, die papierchromatographisch einwandfrei nachzuweisen ist.

Merkwürdigerweise verliert das Gemisch aus Hydroxy- und Konjuensäuren (IIIb) seine Wasserlöslichkeit weitgehend nach dem Eindunsten des Wassers, während der Anteil mit veränderter Karboxylgruppe (IIIa) leicht wasserlöslich bleibt.

Wir sind uns darüber im klaren, daß die bisherigen Versuche zunächst nur eine sehr grob orientierende Identifizierung der erhaltenen Reaktionsprodukte ermöglicht haben. Das Schwergewicht der weiteren Untersuchungen wird sich vor allem auf eine analytisch-präparative Aufarbeitung der IIIb-Fettsäuren zu konzentrieren haben; hier ergibt sich die Frage, ob die Wasserreaktion zu einer einzigen Hydroxylverbindung oder zu mehreren, verschieden stark hydroxylierten Verbindungen geführt hat. Unerklärt ist ferner die Tatsache, daß die Konjuenverbindungen in IIIb nur UV-spektographisch, nicht aber papierchromatographisch nachweisbar sind. Hier wird zu entscheiden sein, ob es sich um eine komplexartige Verbindung zwischen Hydroxy- und Konjuensäuren, oder um die Anwesenheit von konjugiert-ungesättigten Hydroxysäuren handelt.

Schließlich bedarf noch die Änderung an der COO-Gruppe im IIIa-Präparat der weiteren Aufklärung.

Über den Mechanismus der „W-Reaktion", zu der keine Zusätze irgendwelcher fremder Reagenzien notwendig sind, läßt sich heute sagen, daß sie zweifellos an den Doppelbindungen angreift, wobei eine intermediäre Verschiebung in die besonders reaktionsfähige konjugierte Form die essentielle Bedeutung der konjugierten Isomeren für den Eintritt des Hydroxyls in die Kette beweist. Hierüber wird noch gesondert zu berichten sein.

Wir erlauben uns, an dieser Stelle für beratende Diskussionen und Förderung in jeder Hinsicht aufrichtig zu danken dem Vorstand des Physiol.-Chem. Institutes u. d. Max-Planck-Institutes d. Univ. München, Herrn Prof. Dr. phil. et med. h. c. *A. Butenandt*, sowie seinen Mitarbeitern Herrn Dr. *E. Biekert* und Frl. *I. Köhler*, dem Vorstand unseres Institutes, Herrn Prof. Dr. *O. Kratky*, dem Vorstand d. med.-chem. Institutes, Herrn Prof. Dr. *H. Lieb* und Herrn Doz. Dr. *A. Seher*, Univ. Münster/Westf.

Unser Dank gilt ferner der Nitritfabrik-A. G., Feldkirchen b. München für die großzügige Unterstützung aller unserer Arbeiten, sowie der Rockefeller Foundation für wertvolle Hilfe durch Bereitstellung verschiedener Meßapparaturen.

Zur Konstitution des Aphyllidins

Von

F. Galinovsky, P. Knoth und **E. Jarisch**

Aus dem II. Chemischen Institut der Universität Wien

Mit 1 Abbildung

(Eingegangen am 2. Oktober 1956)

Die Lage der Doppelbindung im Aphyllidin (II) wird durch erschöpfende Oxydation mit Chromsäure zu den Aminosäuren, das UV-Absorptionsspektrum und die Hydrolyse des bei der Oxydation mit der berechneten Menge Chromsäure primär entstandenen Oxydationsproduktes (IV) eindeutig festgelegt. Die räumlichen Verhältnisse beim Aphyllidin und seinen Abbauprodukten werden kurz erörtert.

Neben Aphyllin konnten *Orechoff* und *Menschikoff*[1] aus dem höhersiedenden Anteil der Basen von Anabasis aphylla L. das gut kristallisierende, ungesättigte Aphyllidin erhalten. Bei der elektrolytischen Reduktion desselben wurde (+)-Spartein (Pachycarpin), bei der katalytischen Hydrierung ein Dihydroprodukt erhalten, das mit Aphyllin identisch war[2]. Für dieses Alkaloid konnte durch verschiedene Überlegungen und Abbaureaktionen, die teilweise von den russischen Autoren, teilweise im hiesigen Laboratorium durchgeführt wurden[3], schließlich die Formel I sichergestellt werden[4].

Es war also noch die Lage der Doppelbindung im Aphyllidin zu bestimmen. *Orechoff*[5] stützte sich dabei, ohne direkte Abbaureaktionen an der Doppelbindung des Aphyllidins durchzuführen, auf die Resultate

[1] *A. Orechoff* und *G. Menschikoff*, Ber. dtsch. chem. Ges. **65**, 234 (1932).

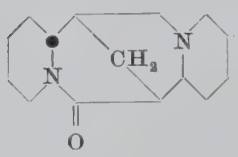
[2] *A. Orechoff* und *S. Norkina*, Ber. dtsch. chem. Ges. **67**, 1845 (1934).

[3] *F. Galinovsky* und *E. Jarisch*, Mh. Chem. **84**, 199 (1953).

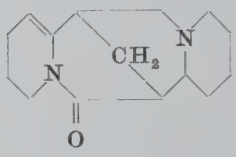
[4] Die Formel I gibt auch die sterischen Verhältnisse wieder. Siehe dazu: *L. Marion* und *N. J. Leonard*, Canad. J. Chem. **29**, 355 (1951). — *F. Galinovsky*, *P. Knoth* und *W. Fischer*, Mh. Chem. **86**, 1014 (1955).

[5] *A. Orechoff*, J. Gen. Chem. USSR **7**, 2048 (1937); Chem. Zbl. **1938 I**, 2365.

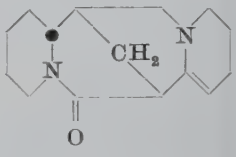
des *Hofmann*schen Abbaus dieser Base. Es hatte sich nämlich ergeben, daß nach zweimaligem Abbau ein optisch inaktives Produkt entsteht, obgleich bei dieser Reaktionsfolge die optische Aktivität von höchstens drei asymmetrischen C-Atomen aufgehoben werden kann. *Orechoff*



(I)



(II)



(III)

folgerte daraus, daß im Aphyllidin eines der vier asymmetrischen C-Atome des Sparteinmoleküls infolge der Doppelbindung seine Asymmetrie verloren hat und nahm schließlich — ohne daß hier auf die Stichhältigkeit dieser Argumentation näher eingegangen sei[6], auch über die räumlichen Verhältnisse beim Spartein und seinen Abkömmlingen war damals noch nichts bekannt — für das Aphyllidin die Formel II als wahrscheinlich an. Ein exakter Beweis für die Lage der Doppelbindung war aber noch zu erbringen.

Wir hatten uns nun nach der Sicherstellung der Konstitution des Aphyllins[4] auch mit der Lage der Doppelbindung im Aphyllidin beschäftigt[7] und waren zu Ergebnissen gelangt, welche die Formel II dieser Base bestätigten. Nur waren noch einige Fragen sterischer Natur offen geblieben, die nach Beschaffung größerer Mengen des Alkaloids bzw. seiner Abbauprodukte bearbeitet werden sollten. Inzwischen ist aber eine Arbeit von *Sadykow* und *Nuriddinov*[8] erschienen, die bei einer Oxydation des Aphyllidins mit der berechneten Menge Chromsäure γ-Aminobuttersäure und die Chinolizidin-7,9-dicarbonsäure erhielten, ein Ergebnis, das mit der Konstitution II des Alkaloids in Einklang steht. Wir veröffentlichen deshalb unsere bisherigen Ergebnisse, die mit denen der russischen Autoren bestens übereinstimmen und sie in einiger Hinsicht noch ergänzen.

---

[6] Es soll nur erwähnt werden, daß man auch beim *Hofmann*schen Abbau des Oxosparteins schon bei der 2. Stufe ein nur schwach drehendes des-N-dimethyl-oxospartein [*E. Späth* und *F. Galinovsky*, Ber. dtsch. chem. Ges. **71**, 1282 (1938)] erhält, das mindestens ein asymmetr. C-Atom besitzen sollte. Nach der Hydrierung ist eine Drehung nicht mehr nachweisbar. Es kann sich dabei um eine Verschiebung einer semicyclischen Doppelbindung in den Ring handeln, was mit dem Verlust eines weiteren asymmetr. C-Atoms verbunden ist.

[7] *E. Jarisch*, Dissertation Univ. Wien (1953). - *P. Knoth*, Dissertation Univ. Wien (1953).

[8] *A. S. Sadykow* und *R. N. Nuriddinov*, Dokl. Akad. Nauk SSSR **102**, 755 (1955); Chem. Abstr. **50**, 4995 g (1956).

Zuerst wurden erschöpfende Chromsäureoxydationen des Aphyllidins und Aphyllins nebeneinander durchgeführt, die beim Spartein[9] und ähnlichen Alkaloiden hauptsächlich zur Bildung von γ-Aminobuttersäure führten und von uns im Verein mit der papierchromatographischen Trennung der entstandenen Aminosäuren zur Konstitutionsbestimmung des Hydroxylupanins herangezogen wurden[10]. Die papierchromatographische Trennung der aus Aphyllidin und Aphyllin gebildeten Aminosäuren ergab nun ein völlig gleiches Bild, es entstanden hauptsächlich γ-Aminobuttersäure und β-Alanin. Dieses Ergebnis spricht für eine Stellung der Doppelbindung gemäß Formel II bzw. III. Bei einer anderen Lage der Doppelbindung in einem der beiden Außenringe müßten größere Mengen Glycin oder β-Alanin gebildet werden, was papierchromatographisch leicht nachzuweisen ist. Eine Lage der Doppelbindung in einem Innenring kommt entsprechend der *Bredt*schen Regel nicht in Betracht. Die Formel III scheidet nun deshalb aus, da bei der Hydrierung der Doppelbindung des Aphyllidins Aphyllin (I) und bei der Weiterreduktion der Carbonylgruppe Spartein und nicht α-Isospartein erhalten wird[11]. Die papierchromatographische Trennung der bei der erschöpfenden CrO_3-Oxydation entstandenen Aminosäuren sprach also für die Formel II des Aphyllidins. Mit dieser Konstitution steht auch das

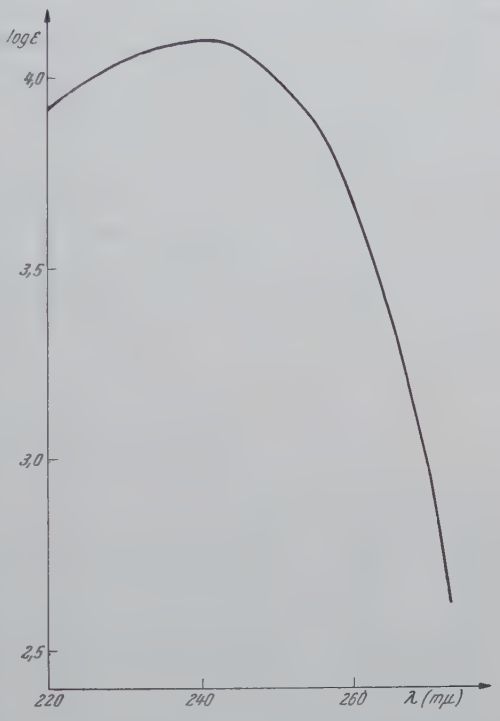


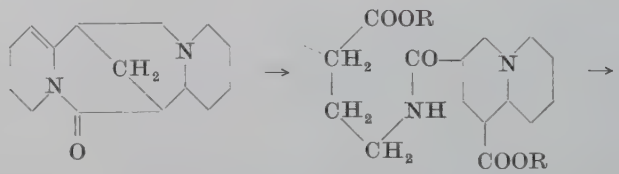
Abb. 1. UV-Absorptionsspektrum des Aphyllidins in äther. Lösung

[9] *P. Karrer* und *A. Widmer*, Helv. Chim. Acta **9**, 886 (1926).

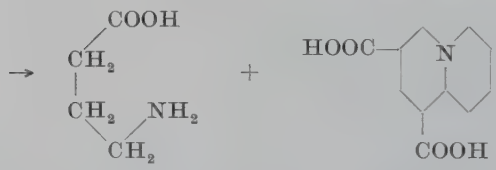
[10] *F. Galinovsky*, *M. Pöhm* und *K. Riedl*, Mh. Chem. **81**, 77 (1950).

[11] Bei der katalytischen Hydrierung von Doppelbindungen, wie sie in II und III vorkommen, tritt der Wasserstoff an den neu entstehenden asymmetrischen C-Atomen immer in cis-Stellung zur Methylenbrücke ein. Siehe Anm. 4.

UV-Absorptionsspektrum des Alkaloids (Abb. 1) in Einklang. Während Aphyllin oberhalb von 220 mμ kein Absorptionsmaximum besitzt, absorbiert das Δ^5-Dehydrospartein in ätherischer Lösung nach *Leonard* und *Locke*[12] bei 225 mμ ($\varepsilon = 7200$). Für Aphyllidin erhielten wir im gleichen Lösungsmittel ein Maximum bei 242 mμ mit $\varepsilon = 12500$. Die starke Rotverschiebung und Extinktionserhöhung wird verständlich, wenn die Konstitution des Alkaloids der Formel II entspricht, da bei dieser Anordnung der Doppelbindung und der Lactamgruppe ein resonanzfähiges System vorliegt, das die bathochrome Verschiebung des Absorptionsmaximums verursacht.



(II) (IV): R = H (V): R = C_2H_5



(VI)

Schließlich wurde noch eine Oxydation des Aphyllidins mit der zur Aufspaltung der Doppelbindung berechneten Menge CrO_3 durchgeführt. Die entstandenen Aminosäuren wurden mit Äthanol verestert. Bei der Destillation im Hochvakuum ging neben geringen Mengen γ-Aminobuttersäure- und Chinolizidin-dicarbonsäureester, wie sie auch *Sadykow* und *Nuriddinov*[8] erhalten haben, bei 180° eine gut kristallisierende Verbindung über, die nach dem Umlösen bei 154° schmolz. Die Substanz hatte die Molekularformel $C_{19}H_{32}O_5N_2$ und enthielt zwei Carbäthoxygruppen, besaß also noch alle C-Atome des Aphyllidins. Ein N-Atom war säureamidartig gebunden, da bei der Aufspaltung mit Salzsäure im Rohr γ-Aminobuttersäure und eine zweite Säure $C_{11}H_{17}O_4N$, die nur die Chinolizidin-dicarbonsäure VI vorstellen kann, erhalten wurde. Der Ester vom Schmp. 154° besitzt demnach die Formel V und das primäre Oxydationsprodukt die Konstitution der Amiddicarbonsäure IV. Für das Aphyllidin kommt nach diesem Abbau nur die Konstitution II in Betracht.

[12] *N. J. Leonard* und *D. M. Locke*, J. Amer. Chem. Soc. **77**, 437 (1955).

Zum Schluß seien noch einige sterische Probleme, die bei den Abbauprodukten des Aphyllidins und Aphyllins auftreten, kurz besprochen. Das Aphyllidin und das Aphyllin sind Derivate des Sparteins, das heißt also, daß die Ringe C und D einem cis-Chinolizidin(Norlupinan)-Ring angehören[13]. Dieser cis-Chinolizidinring wird nun bei der hydrolytischen Spaltung der Lactamgruppe im Aphyllin bzw. Aphyllidin, die sehr leicht erfolgt, freigelegt. Beim Chinolizidin selbst kann man annehmen[14], daß die cis-Verbindung, indem das N-Atom durchschwingt, sich leicht in die energetisch begünstigte trans-Form umlagert. Es ergibt sich nun die Frage, ob und unter welchen Bedingungen sich der substituierte cis-Chinolizidinring in den durch Spaltung der Lactamgruppe und weitere Umsetzungen erhaltenen Abbauprodukten des Aphyllins[4] oder in den hier erwähnten Oxydationsprodukten des Aphyllidins, der Amiddicarbonsäure IV und der Chinolizidin-dicarbonsäure VI, in den trans-Ring umlagert. Diese Fragen sollen nach Beschaffung von größeren Mengen dieser Verbindungen noch bearbeitet werden und wir hoffen, darüber später berichten zu können.

Experimenteller Teil

Erschöpfende Chromsäureoxydation von Aphyllidin und Aphyllin

Aphyllidin und Aphyllin wurden aus einer technischen Sulfatlösung von Anabasis aphylla L., wie früher beschrieben[15], dargestellt. Eine Vereinfachung der dort angegebenen Aufarbeitung ergab sich insofern, als ein Teil des Aphyllidins durch Umlösen des hochsiedenden Basengemisches aus Äther kristallisiert abgetrennt und durch weiteres Umlösen aus Äther auf den richtigen Schmp. von 112° gebracht werden konnte. Die Mutterlaugen wurden dann vereinigt und wie beschrieben an Al_2O_3 chromatographiert. Das durch Eluieren erhaltene Aphyllidin wurde wieder durch Umlösen aus Äther rein dargestellt.

Die CrO_3-Oxydation der beiden Basen wurde unter gleichen Bedingungen in einem mit Kühler versehenen Einkugelrohr durchgeführt, das derart gewählt wurde, daß die Kugel nach Zusatz der letzten Portion der Oxydationslösung fast vollständig gefüllt war. Die Oxydation sei am Beispiel des Aphyllidins genauer beschrieben. 50,7 mg Aphyllidin wurden im Kugelrohr mit einer Lösung von 165 mg CrO_3 in 0,44 ml H_2O und 0,14 ml konz. H_2SO_4 versetzt und im siedenden Wasserbad 1 Std. erhitzt, dann wurde nochmals die gleiche Menge der Oxydationslösung zugefügt und weitere 40 Stdn. erhitzt. Nun wurde das überschüssige CrO_3 mit SO_2 reduziert und die saure Lösung zur Entfernung der bei der Oxydation entstandenen Bernsteinsäure erschöpfend mit Äther extrahiert. Die wäßr. Lösung wurde danach mit einer heißen Lösung von Bariumhydroxyd versetzt, vom aus-

[13] *F. Galinovsky, P. Knoth* und *W. Fischer*, Mh. Chem. 86, 1014 (1955).
[14] *R. C. Cookson*, Chem. and Ind. 1953, 337. — *F. Galinovsky* und *H. Nesvadba*, Mh. Chem. 85, 1300 (1954).
[15] *E. Späth, F. Galinovsky* und *M. Mayer*, Ber. dtsch. chem. Ges. 75, 805 (1942).

gefallenen $BaSO_4$ und $Cr(OH)_3$ abfiltriert, der Niederschlag gut mit heißem Wasser gewaschen und das Filtrat im Vak. eingeengt. Die alkalische Lösung wurde wieder mit Äther erschöpfend extrahiert, darauf CO_2 eingeleitet, vom $BaCO_3$ abfiltriert und das Filtrat im Vak. zur Trockene gebracht. Der Rückstand wurde in wenig 50%igem Alkohol gelöst, nochmals CO_2 eingeleitet, filtriert und wieder im Vak. eingedampft. Es hinterblieben 27 mg eines schwach gelb gefärbten Aminosäuregemisches, das papierchromatographisch nach der absteigenden Methode auf Schleicher & Schüll-Papier 2043 b getrennt wurde. Als Lösungsmittelgemisch wurde n-Butanol-Eisessig-Wasser (4 : 1 : 5) verwendet. Die Tabelle gibt die Stärke der mit Ninhydrin erhaltenen Farbflecken an.

Tabelle

Base	γ-Aminobuttersäure, $R_F = 0{,}31$	β-Alanin, $R_F = 0{,}23$
Aphyllidin	+ + +	+
Aphyllin	+ + +	+
Oxospartein	+ – –	+

Aphyllin und das als weitere Vergleichssubstanz verwendete Oxospartein wurden in gleicher Weise oxydiert und die Aminosäuren aufgearbeitet. Glycin entstand bei den angeführten Oxydationsversuchen nur in geringen Spuren, solange die Konzentration der Lösung während der Oxydation unverändert blieb.

Chromsäureoxydation von Aphyllidin zur Amiddicarbonsäure IV

0,50 g Aphyllidin wurden in 10 ml 10%iger Schwefelsäure gelöst und in kleinen Portionen mit einer Lösung von 0,45 g CrO_3 in 1,6 ml Wasser versetzt. Vor weiterem Zusatz der Oxydationslösung wurde jeweils vollständige Reduktion des bis dahin zugesetzten CrO_3 abgewartet, wozu gegen Ende der Reaktion Erwärmen am Wasserbad auf 60 bis 70° erforderlich war. Nach beendetem CrO_3-Zusatz wurde noch 3 Stdn. bei Zimmertemp. stehen gelassen und dann das überschüssige Oxydationsmittel mit SO_2 reduziert. Anschließend wurde bei Siedehitze mit gesättigter $Ba(OH)_2$-Lösung bis zur alkalischen Reaktion versetzt, der Niederschlag von $BaSO_4$ und $Cr(OH)_3$ abfiltriert, gründlich mit heißem Wasser gewaschen und in das Filtrat CO_2 eingeleitet. Vom $BaCO_3$ wurde abfiltriert, die klare Lösung im Vak. eingedampft, der Rückstand in 50%igem Alkohol gelöst, nochmals CO_2 eingeleitet und das Filtrat wieder im Vak. zur Trockene gebracht. Es blieben 0,55 g amorpher Rückstand zurück, der in 20 ml absol. Alkohol gelöst und in üblicher Weise durch Einleiten von HCl-Gas und Erwärmen am Wasserbad verestert wurde. Die alkohol. Lösung wurde im Vak. eingedampft, der Rückstand mit Äther überschichtet, kalte konz. K_2CO_3-Lösung zugesetzt und der Ester mit viel Äther aufgenommen. Nach Abdampfen des Äthers hinterblieben 0,4 g einer kristallisierenden Verbindung, die im Luftbad bei 0,02 Torr destilliert wurde. Es gingen 3 Fraktionen über. Die 1. Fraktion bestand aus wenigen Milligramm eines farblosen Öles, das bei 100° überging. Es war hauptsächlich α-Pyrrolidon, das mit Salzsäure aufgespalten wurde; durch Entchloren mit Silberkarbonat und Einleiten von H_2S wurde die freie Aminosäure gewonnen, die sich papierchromatographisch, wie vorher beschrieben, als γ-Aminobuttersäure identifizieren ließ. Als 2. Fraktion

gingen 25 mg eines zähen Öles bei 110—130° Luftbadtemp. über, hauptsächlich Chinolizidin-dicarbonsäureester, der nicht weiter untersucht wurde. Die Hauptfraktion destillierte bei 180 bis 190° und kristallisierte sofort. 0,3 g Amiddicarbonsäureester (V) wurden erhalten, der nach zweimaligem Umlösen aus Aceton bei 154° schmolz.

$C_{19}H_{32}O_5N_2$. Ber. C 61,92, H 8,76, N 7,60, 2 OCH_3 24,46.
Gef. C 61,65, H 8,81, N 7,58, OCH_3 22,80.

Hydrolytische Spaltung der Amiddicarbonsäure IV: 0,136 g des Diäthylesters V wurden mit 10 ml konz. Salzsäure 40 Stdn. im Bombenrohr auf 100° erhitzt und hierauf die salzsaure Lösung im Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde in 10 ml absol. Alkohol aufgenommen und mit HCl in üblicher Weise verestert. Dann wurde zur Isolierung der Ester, wie oben beschrieben, aufgearbeitet. Durch Destillation des Ätherrückstandes konnten folgende Produkte gewonnen werden: 1. 17 mg eines Öles, das im 12-Torr-Vak. bis 80 bis 120° (Luftbad) überging. Es war ein Gemisch von γ-Aminobuttersäureester und α-Pyrrolidon. Durch Eindampfen mit verd. HCl wurde das Chlorhydrat erhalten, das, aus Alkohol-Äther umkristallisiert, bei 133° schmolz und mit γ-Aminobuttersäure-chlorhydrat keine Schmp.-Depression zeigte. Die wie oben in Freiheit gesetzte γ-Aminobuttersäure konnte auch papierchromatographisch identifiziert werden. — 2. 50 mg viskoses Öl, das bei 130°/0,01 Torr überdestillierte und den Chinolizidin-dicarbonsäureester (V) vorstellte. Über ihn und die Dicarbonsäure (IV) wird später noch in anderem Zusammenhang berichtet werden. — 3. Bei 190°gingen noch 40 mg Ausgangsmaterial über.

Das UV-Spektrum wurde mit einem Beckman-Spektrophotometer, Modell DU, aufgenommen.

Die Analysen wurden von Herrn Dr. *G. Kainz* im Mikrolaboratorium des II. Chemischen Institutes ausgeführt.

Die Häufigkeit der Tröpfchengrößen in einer Emulsion von Öl in Wasser in Abhängigkeit von der Rührgeschwindigkeit

Von

G. F. Hüttig und **H. Stadler***

Aus dem Institut für anorganische und physikalische Chemie der Technischen Hochschule Graz

Mit 2 Abbildungen

(Eingegangen am 27. Dezember 1956)

Analog zu dem auf die Verhältnisse in einer Kugelmühle anwendbaren Begriff des Mahlungsgleichgewichtes ist der auf die Rührung einer Emulsion anwendbare Begriff der im thermodynamischen Gleichgewicht befindlichen Häufigkeitsverteilung der Tröpfchendurchmesser. Auf Grund von Versuchsreihen, welche mit Emulsionen von 1-Methylnaphthalin in Wasser durchgeführt wurden, ergab es sich, daß bei unveränderter Rühranordnung zu jeder Umdrehungsgeschwindigkeit des Rührers sich eine für diese Geschwindigkeit charakteristische Häufigkeitsverteilung der Tröpfchendurchmesser einstellte, gleichgültig, bei welchem Ausgangszustand (fein oder grob dispers) der Emulsion man die Rührung begann. Im Gleichgewichtszustand läßt sich die beobachtete Häufigkeitsverteilung durch die *Gauß*sche Funktion wiedergeben.

Gleich zu Beginn unserer experimentellen Untersuchungen auf dem Gebiete der Mechanochemie, insbesondere der Zerkleinerungsvorgänge in Mühlen, hatten wir uns mit dem Begriff des *Mahlungsgleichgewichtes* auseinanderzusetzen (I, IV)[1]. Wir verstehen darunter das Prinzip, demzufolge bei jeder Mahlung das Mahlgut früher oder später einen durch weiteres Mahlen nicht mehr veränderbaren Endzustand erreicht,

* Die Messungen wurden von *H. Stadler* ausgeführt und sind vollständig in seiner Diplomarbeit, Technische Hochschule Graz 1956, aufgenommen.

[1] Die römischen Zahlen geben die hier zuständigen, im Anhang zitierten Arbeiten an. — Fast zu gleicher Zeit rechnet *B. C. Bradshaw*, J. Chem. Physics 19, 1057 (1951), mit einer Reversibilität des Mahlungsvorganges.

dessen Eigenschaftsparameter, insbesondere auch die Häufigkeitsverteilung der Korngrößen und die Sekundärstruktur eindeutig festgelegt sind. Die Merkmale dieses Endzustandes sind bei gleicher Mahlgutmenge zwar abhängig von der Anordnung (Größe und Form der Mühle, Zahl, Größe und Form des Mahlkörpers u. a.), der Führung (Umdrehungsgeschwindigkeit u. a.), nicht aber von der Häufigkeitsverteilung der Korngröße und der Sekundärstruktur der Körner, mit welchen die Mahlung begonnen wird. Wird der Mühle ein Mahlgut zugeführt, dessen Korngröße durchschnittlich größer ist als dem Endzustand entspricht, so wird die Mühle vorwiegend zerkleinern, im gegenteiligen Fall wird sie vorwiegend verschweißen. In beiden Fällen wird derselbe endgültige Gleichgewichtszustand erreicht, dadurch gekennzeichnet, daß die Geschwindigkeit des Zerkleinerns einerseits und des Verschweißens (Sinterns) anderseits im Verlaufe der Mahlung gleich groß geworden sind. Bei sehr spröden Körpern liegt dieses Mahlungsgleichgewicht in der Richtung sehr feiner und exakt schwer kontrollierbarer Teilchen, bei sehr gut fließenden Einkomponentensystemen (Extremfall etwa Sirup) trifft das Gegenteil zu; der Endzustand ist durch ein allgemeines „Verkleben" gekennzeichnet. Bei Zimmertemperatur liegt das Gleichgewicht etwa bei Kupferpulver in einer bequem kontrollierbaren Lage.

Die Wege, welche zu diesem Vorstellungskreis führten, sind einmal deduktiver Art, wie sie vor allem von *O. Theimer* (II, VI, VII, X) weitgehend entwickelt wurden. — Ferner führten zu den gleichen Vorstellungen Versuche an Kupferpulver, welches nach einer längeren Mahlungszeit (ergibt Zustand A) durch Sieben in eine feinteilige und eine grobteilige Fraktion zerteilt wurde; jede der beiden Fraktionen für sich in der früheren Weise weiter gemahlen, ergab nach einiger Zeit die gleiche Häufigkeitsverteilung der Korngrößen, wie sie den Zustand A charakterisiert; die feine Fraktion hat sich vergröbert, die gröbere Fraktion ist feinteiliger geworden, das Mahlungsgleichgewicht ist also „von beiden Seiten" erreicht worden (IV S. 112, XXVII); in ähnlicher Richtung liegen die von *Bradshaw* mit weißem Gebläsesand ausgeführten Versuche. — Des Ferneren wurden die feinteiligen Fraktionen eines radioaktiv indizierten Glases mit den gröberen, aber nicht indizierten Fraktionen des gleichen Glases zusammen gemahlen und nachher die Anwesenheit radioaktiver Bestandteile auch in den gröberen Fraktionen nachgewiesen (XVII, XII S. 169f.).

Um mit einer Anordnung zu arbeiten, welche wesentliche Merkmale einer Zermahlung in einer Kugelmühle hat, aber diese möglichst einfach und komplikationsfrei realisiert, wurden von uns Versuchsreihen mit einer von einem Rührer bewegten Ölemulsion durchgeführt. Bei stillstehendem Rührer trennt sich die Flüssigkeit in Wasser und eine liegende Ölschicht. Wird der Rührer gedreht, so wird das Öl in dem Wasser

emulgiert, und zwar um so feinteiliger, je größer die Rührgeschwindigkeit ist. Wir haben also hier analoge Vorgänge, wie sie bei einem Mahlen des Zweiphasensystems Öl/Wasser in einer Kugelmühle mit variabler Umdrehungsgeschwindigkeit und konstanter Beschickung mit Mahlkörpern und Mahlgut vorliegen würden. Bei dem Mahlen (Zerstäuben) einer Flüssigkeit ist es eine sehr erwünschte Vereinfachung, daß bei der Vereinigung von kleineren Tröpfchen zu größeren die Frage nach der Struktur (Einkristall oder Agglomeration usw.) der letzteren nicht existiert und daß sich die Rührungsgleichgewichte im allgemeinen sehr rasch einstellen. Wahrscheinlich würde ohne solche einfacheren Modellvorversuche die Anwendung der chemischen Thermodynamik und Kinetik auf die Zerkleinerungsvorgänge nur sehr langsame Fortschritte machen können.

Die Bobachtungen solcher den Emulsionssystemen angehörenden Vorgänge sind auch Gegenstand von Veröffentlichungen anderer Autoren. *H. H. G. Jellinek* und *H. A. Anson*[2] bestimmten die Tropfengrößenverteilung in Paraffin-Wasseremulsionen in einer näher beschriebenen Homogenisiervorrichtung in bestimmten Zeitabständen. Sie kommen zu dem Resultat, daß die Größenverteilungskurven der Verteilung von *C. Rossi*[3] entsprechen. Auf der Kolloidtagung 1955 in Bad Oeynhausen wurde ein neues Verteilungsgesetz von *N. Schwarz* und *C. Bezemer*[4] zur Diskussion gestellt. Das Gesetz wurde auf eine Reihe von Literaturangaben angewandt und als gültig befunden. Eine weitere Arbeit, die besonders durch ihre experimentellen Hinweise wertvoll ist, veröffentlichte *C. G. Sumner*[5], der eine Sedimentationsvorrichtung mit automatisch photographischer Registrierung beschreibt, die auf einem Prinzip von *Wo. Ostwald* und *F. V. v. Hahn*[6] beruht. Die modernste Methode zur Messung von Emulsionstropfen im turbulenten Strömungsfeld stammt von *C. Kramers*[7]. Auch *I. Nordlund*[8], *W. D. Harkins* und *N. Beeman*[9] beschäftigen sich mit Teilchenbestimmungsmethoden, die auf der Messung von Mikrophotographien beruhen.

In unserem Institut hat sich bereits *H. Ornig* (XXXV) mit der der vorliegenden Arbeit zugrunde liegenden Problemstellung befaßt. Als Rührgefäß verwendete er eine schmale Küvette, in der ein mechanisch betriebener Rührbügel die Emulgierung bewirkte. Die gelegentlich dieser Arbeit resultierenden experimentellen Erfahrungen waren eine wichtige

[2] *H. H. G. Jellinek* und *H. A. Anson*, J. Soc. Chem. Ind. **68**, 108 (1949); **69**, 209 (1950).

[3] *C. Rossi*, Gazz. chim. ital. **63**, 190 (1933).

[4] *N. Schwarz* und *C. Bezemer* (Koninklyke/Shell-Laboratorium Amsterdam), Kolloidtagung 1955 in Bad Oeynhausen, siehe Kolloid-Z. **146**, 145 (1956).

[5] *C. G. Sumner*, Trans. Faraday Soc. **28**, 20 (1932).

[6] *Wo. Ostwald* und *F. V. v. Hahn*, Kolloid-Z. **30**, 62 (1922).

[7] *C. Kramers*, Privatmitteilung.

[8] *I. Nordlund*, Kolloid-Z. **26**, 121 (1920).

[9] *W. D. Harkins* und *N. Beeman*, J. Amer. Chem. Soc. **51**, 1674 (1924); J. Soc. Chem. Ind. **56**, 447 (1937).

Voraussetzung zu der von *H. Stadler* entwickelten und nachfolgend beschriebenen Anordnung; eine detailliertere Beschreibung kann bei *H. Stadler* (XXXVII) eingesehen werden.

Schon die Vorversuche zeigten, daß das Volumen der Apparatur relativ groß gehalten werden muß. Es wurde schließlich ein abgesprengter Drei-Liter-*Erlenmeyer*-Kolben als Rührgefäß verwendet. In diesen wurden zwei von Elektromotoren angetriebene Rührer mit gegensinnig arbeitenden Rührflügeln eingebracht. Die Umdrehungszahl konnte zwischen 530 U/min und 2300 U/min geändert werden. Die kontinuierliche Probenahme erfolgte über eine Mikro-Durchflußküvette. Es mußte vor allem auch darauf geachtet werden, daß auf dem Wege aus dem Rührgefäß durch die Küvette keine Veränderung in der Häufigkeitsverteilung der Tröpfchengrößen stattfand. Die Küvette mußte ferner ein genügend großes Fassungsvermögen besitzen und an Strahlengang und Tiefenschärfe der Mikroskopoptik angepaßt sein. Als Öl wurde 1-Methylnaphthalin verwendet, das bei 25 Torr und 123 bis 125° C vakuumdestilliert wurde. Diese für die eigentlichen Versuche verwendete Fraktion hatte eine Dichte von 1,0119 bei 20° C, war leicht gelblich und fluoreszierend. Als Mikroskop stand ein *Reichert*-Gerät zur Verfügung, das im Kleinbildnegativ eine Vergrößerung 14 : 1 lieferte. Als Kamera wurde eine Exacta-Varex, Modell 1953, verwendet. Die Häufigkeitsverteilung der Tröpfchendurchmesser wurde durch Auszählen der Negative bei 20facher Nachvergrößerung bestimmt. Im Verlaufe der vorliegenden Arbeit wurden etwa 115000 Teilchendurchmesser gezählt. Alle Versuche wurden bei Zimmertemperatur ausgeführt, die innerhalb der gleichen Versuchsreihe keine größeren Schwankungen als $20 \pm 0{,}5$ aufwies. Um gleichmäßige Anfangsbedingungen zu schaffen, wurde das 1-Methylnaphthalin als großer Tropfen einfließen gelassen und nachher mit der Rührung sofort begonnen. Insoweit keine gegenteilige Angabe gemacht ist, betrug der Ölgehalt der gerührten Flüssigkeit 1 Volumprozent. Aus Gründen der Raumersparnis teilen wir nachfolgend die charakteristischesten Ergebnisse mit und müssen im übrigen auf die Arbeit von *H. Stadler* (XXXVII) hinweisen.

Das Zweiphasensystem Öl/Wasser wurde mit einer Umdrehungsgeschwindigkeit des Rührers = U/min = 530 während 2 bzw. 4, 8, 16, 30 und 60 Min. gerührt. In dem oberen Teil der Abb. 1 ist wie auch in allen folgenden Abbildungen auf der Abszisse der Tropfendurchmesser in μ und auf der Ordinate die prozentuelle Volumshäufigkeit = H aufgetragen. (Über die hier analog dem Zermahlen fester Stoffe anwendbaren „Mahlungsfunktionen" vgl. VI und XI.) Man entnimmt der Abb. 1, daß bereits nach 2 Rührminuten der zu Beginn der Versuchsreihe auf dem Boden des Gefäßes eingebrachte Ölanteil mit einem Häufigkeitsmaximum bei 180 μ bereits weitgehend zerteilt ist. Eine weitere Rührung bewirkt bis etwa zur 30. Minute auch eine weitere Tröpfchenzerkleinerung, was auch in der Verschiebung des Häufigkeitsmaximums auf 120 μ zum Ausdruck kommt. Von da ab bewirkt ein weiteres Rühren keine Veränderung in dem Zustand der Emulsion, die nach der 60. Rührminute beobachtete Häufigkeitskurve ist gleich der nach der 30. Minute festgestellten. — In dem unteren Teil der Abb. 1 ist über der gleichen

Abszisse die Ordinate des *Gauß*schen Wahrscheinlichkeitsnetzes aufgetragen. In einem solchen Koordinatensystem bilden sich die Ergebnisse

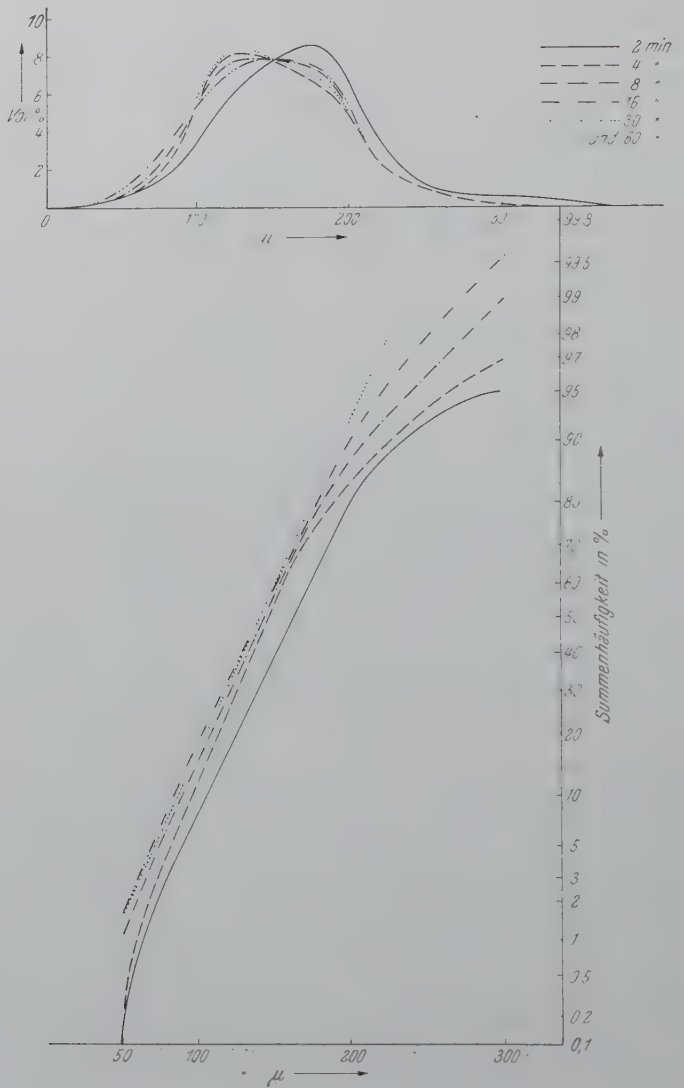


Abb. 1. Häufigkeitsverteilung (= H) der Tröpfchendurchmesser bei einer konstanten Umdrehungsgeschwindigkeit des Rührers = U/min = 530 und einer Rührdauer von 2 bzw. 4, 8, 16, 30 und 60 Min.

als eine durchgehende Gerade ab, falls der Tröpfchengrößenverteilung die *Gauß*sche Verteilung zukommt. Wie man aus der Abb. 1 sieht, trifft

dies nach einer Rührdauer von 2 Min. nur für einen Bereich mittlerer Tröpfchendurchmesser zu, während in dem Gebiete der größten und ebenso der kleinsten Tröpfchen stark gekrümmte Kurven resultieren. Bei fortschreitender Rührung vergrößert sich dieses mittlere *Gauß*sche Gebiet und gleichzeitig erfährt der zugehörige geradlinige Ast eine Parallel-

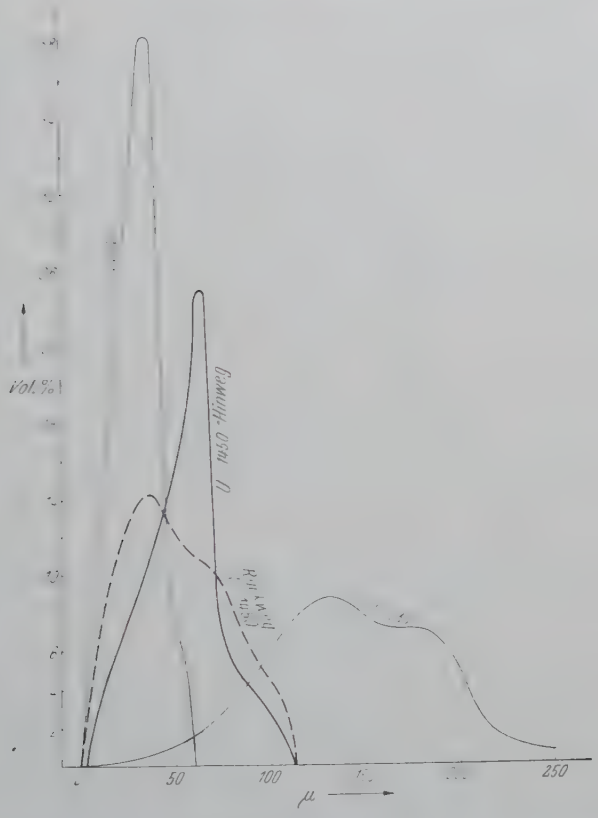


Abb. 2. Die Häufigkeitsverteilung ($= H$) der Tröpfchendurchmesser in den Endzuständen bei den Umdrehungsgeschwindigkeiten des Rührers = U/min = 530 bzw. 1450 bzw. 2200

verschiebung in der Richtung gegen die kleineren Tröpfchengrößen; nach 30 Min. gilt die *Gauß*sche Verteilung von den kleinsten bis zu den größten Tropfendurchmessern. Von diesem Zustand läßt sich sagen, daß er, unter den eingehaltenen Verhältnissen, einen Endzustand darstellt, an dem ein weiteres Rühren mit der gleichen Umdrehungszahl nichts mehr ändert. Die Gültigkeit der *Gauß*schen Verteilung scheint das Merkmal eines solchen Endzustandes zu sein. Die Änderung der Abweichung von der *Gauß*schen Verteilung während der Einstellung

auf den Endzustand gibt wesentliche Aussagen über die Kinetik dieses Einstellungsvorganges.

Nachdem die Emulsion mit einer Rührgeschwindigkeit = U/min = 530 während 60 Min. mit den vorangehend geschilderten Ergebnissen gerührt worden ist, wurde, ohne zu unterbrechen, die Rührgeschwindigkeit auf 1450 gesteigert und nach weiteren 60 Min. auf 2200, welche Rührgeschwindigkeit während 16 Min. eingehalten wurde. Der bei allen drei Rührgeschwindigkeiten erreichte Endzustand ist in den gleichen Koordinaten wie in Abb. 1 oben in der Abb. 2 graphisch dargestellt. In der gleichen Weise wie es in Abb. 1 mitgeteilt wurde, wurden auch die Zwischenzustände aller in Abb. 2 angegebenen Endzustände durch ihre Kurven H beobachtet und im einfachen bzw. *Gauß*schen Wahrscheinlichkeitsnetz gezeichnet. (Einzelheiten bei *Stadler* XXXVII.) Dabei muß vermerkt werden, daß die in Abb. 2 gezeichneten Kurven dem endgültigen Gleichgewichtszustand zwar recht nahe kommen, ohne ihn aber vollständig erreicht zu haben. Das ergibt sich sowohl aus der Kinetik der Einstellung wie auch aus der Diskussion der Kurven im *Gauß*schen Koordinatensystem. Überdies wurde die bei $U = 2200$ durchgeführte Zerteilung bereits nach 16 Min. abgebrochen und diese Beobachtung als Endwert in Abb. 2 eingetragen. Immerhin glauben wir, daß die Abb. 2 in den Kurven $U = 530$, $U = 1450$ (Hinweg) und $U = 2200$ eine allermindestens halbquantitative Angabe über die funktionelle Abhängigkeit der Endzustände der Häufigkeitsverteilung $= H$ von der Rührgeschwindigkeit = U/min bringt.

Um solche Endzustände als thermodynamische Gleichgewichte ansprechen zu dürfen, müßte bewiesen werden, daß es sich hier nicht um ein Einfrieren der Einstellungsgeschwindigkeit handelt, sondern daß sich immer der gleiche Endzustand einstellt, unabhängig davon, bei welchem Ausgangszustand (fein oder grob dispers) der Emulsion man die Rührung beginnt. Bei einer gegebenen Emulgierungsanordnung mit bestimmtem U entspricht ein bestimmter Verteilungszustand dem Minimum an freier Energie, auf welchen sich das System, unabhängig von welcher Seite man kommt, einzustellen trachtet. Es ist so wie bei einem dissoziierbaren chemischen Stoff, der sich bei jeder Temperatur auf einen bestimmten von dieser Temperatur geforderten Dissoziationsgrad einstellen muß.

Bezüglich solcher Reversibilitätsversuche seien die folgenden Erfahrungen festgehalten: Der Übergang von einer feindispersen zu einer grobdispersen Emulsion kann sehr langsam erfolgen. Läßt man den in Abb. 2 mit $U = 2200$ bezeichneten Endzustand ohne jede Rührung stehen, so besteht kein Zweifel, daß das thermodynamische Gleichgewicht in der Richtung einer vollständigen Entmischung der beiden Phasen liegt. Die tatsächliche Beobachtung ergibt, daß dieser Weg nur sehr

langsam durchschritten wird und insbesondere auch, daß das bei 35 μ liegende Maximum sich auch während mehrerer Tage nur wenig nach rechts verschiebt.

Anders ist es, wenn man einen bei einem höheren U/min hergestellten Endzustand, einer einem niedrigeren U entsprechenden Rührgeschwindigkeit aussetzt. So haben wir den in Abb. 2 mit $U = 2200$ bezeichneten Endzustand einer Rührungsgeschwindigkeit = U/min = 1450 während 60 Min. ausgesetzt, in welcher Zeit sich *die Kurve U = 2200 in die viel gröber disperse Kurve „U_{1450} (Rückweg)" wandelte.* Wenn auch die Kurve „$U = 1450$ (Hinweg)" und „$U = 1450$ (Rückweg)" nicht als identisch bezeichnet werden können, so wird von diesen beiden Kurven doch weitgehend das identische Feld gedeckt und die Änderung im Sinne einer Reversibilität steht eindeutig fest. Vergleicht man ferner die langsame Koagulationsgeschwindigkeit bei dem Versuch ohne Rührer (vgl. oben) mit der hohen Einstellungsgeschwindigkeit bei dem eben bezeichneten Versuch mit dem Rührer von U/min = 1450, so geht eindeutig daraus hervor, daß der Rührer nicht nur die Funktion eines Zerteilers, sondern auch im hohen Maße diejenige eines Koagulators hat.

Da die weiteren Versuche über die thermodynamische Reversibilität und ebenso eine Wiederholung der Versuche mit einem System von 2 Vol.-% Methylnaphthalin grundsätzlich die gleichen Erkenntnisse brachten, kann auf ihre Wiedergabe hier verzichtet werden.

Verzeichnis der aus den Instituten für anorganische und physikalische Chemie und Physik publizierten Arbeiten über Zerkleinerungschemie (chronologisch geordnet, abgeschlossen Dezember 1956)

I. *G. F. Hüttig* und *R. Kieffer*, Pulvermetallurgie, Angew. Chem. **64**, 41, 47f. (1952).

II. *O. Theimer*, Über die statistische Mechanik von Zermahlungsvorgängen, Kolloid-Z. **128**, 1 (1952).

III. *O. Theimer* und *F. Moser*, Über die Auswertung von Zermahlungsexperimenten mit Hilfe von Zermahlungsfunktionen, Kolloid-Z. **128**, 68 (1952).

IV. *G. F. Hüttig*, Neue Beobachtungen bei Zermahlungsvorgängen und deren Deutung, Dechema Monogr. **21**, 96 (1952).

V. *G. F. Hüttig*, Zermahlungsvorgänge als chemisches Problem, Proc. Intern. Symp. React. Solids Gothenburg **1952**, 980.

VI. *G. F. Hüttig*, Die Mahlungsfunktionen, Mh. Chem. **84**, 272 (1953).

VII. *O. Theimer*, Über die Kinetik von Zermahlungsvorgängen I, Kolloid-Z. **132**, 134 (1953).

VIII. *G. F. Hüttig* und *H. Sales*, Zur Kinetik der Zermahlungsvorgänge, Z. Elektrochem. **57**, 534 (1953).

IX. *G. F. Hüttig*, Zermahlungsvorgänge als chemisches Problem, Chem. Ing. Techn. **25**, 748 (1953).

X. *O. Theimer*, Über die Kinetik von Zermahlungsvorgängen III, Kolloid-Z. **133**, 44 (1953).

XI. *G. F. Hüttig, W. Ebersold* und *H. Sales*, Über eine sinnvolle Beschreibung und Beurteilung von Zermahlungsvorgängen und Mahlanordnungen, Radex-Rundschau **1953**, 489.

XII. *G. F. Hüttig*, Wissenschaftliche Probleme des Zerkleinerns von Kalk, Zement, Kalk, Gips **7**, 151 (1954).

XIII. *G. F. Hüttig* und *F. Moser*, Die Mahlungsfunktionen und die Kinetik der Zerkleinerungsvorgänge, Planseeber. **2**, 15 (1954).

XIV. *G. F. Hüttig, H. Sales* und *O. Staufenberger*, Zur Kinetik der Zermahlungsvorgänge I, Mh. Chem. **85**, 588 (1954).

XV. *G. F. Hüttig*, Wissenschaftliche Probleme des Zerkleinerns von Kalk. Schriftreihe d. Bundesverb. dtsch. Kalkind. **1**, 103 (1954).

XVI. *H. Sales* und *G. F. Hüttig*, Neuere Ergebnisse über die Kinetik von Zerkleinerungsvorgängen, Staub **1954**, 363.

XVII. *G. F. Hüttig, W. Simm* und *G. Glawitsch*, Zur Kinetik und Thermodynamik der Zermahlungsvorgänge II. — Die Anwendung radioaktiver Isotope, Mh. Chem. **85**, 1124 (1954).

XVIII. *G. F. Hüttig, W. Simm* und *G. Glawitsch*, L'application d'isotopes radioactifs aux études de broyage dans les Broyeurs à boulets, Vortrag Intern. Kongr. für reine und angew. Chemie, Brüssel **1955**.

XIX. *G. F. Hüttig* und *H. Sales*, The Grinding of Metal Powders, Symposium on Powder Metallurgy 1954. Spec. Report Nr. 58, Iron Steel Inst., London 1956, S. 8—10.

XX. *K. Torkar* und *G. F. Hüttig*, The Designation of Powders and Sintered Materials by Means of Properties of the Pore Volume, Spec. Report Nr. 58, Iron Steel Inst., London 1956, S. 68—71.

XXI. *G. F. Hüttig*, Die Anwendung von radioaktiven Isotopen und der Elektronenmikroskopie auf das Studium der Zermahlungsvorgänge, Dechema Monogr. **27**, 160 (1956).

XXII. *R. Klein*, Die Zerkleinerungs-Kinetik von praktisch homöodispersem Sand, Kolloid-Z., derzeit im Druck.

Weitere Veröffentlichungen von experimentellen Ergebnissen sind geplant in der Radex-Rundschau.

Dissertationen und Diplomarbeiten

XXIII. *A. Langer*, Experimentelle Beiträge zur Kenntnis des Mahlvorganges, Dipl.-Arb. 1951.

XXIV. *H. Schroth*, Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der Mahlvorgänge, Dipl.-Arb. 1951.

XXV. *F. Moser*, Versuche über die Mahlung verschiedener Modifikationen des SiO_2, Dipl.-Arb. 1952.

XXVI. *W. Ebersold*, Studien über Zerkleinerung und Verschweißung in Kugelnühlen, Dipl.-Arb. 1952.

XXVII. *M. Mejač*, Versuche zur Frage nach der Reversibilität des Mahlungsvorganges, Dipl.-Arb. 1952.

XXVIII. *A. Langer*, Über die Grenzen des Feinmahlens in Kugelmühlen, Diss. 1953.

XXIX. *H. Sales*, Experimentelle Beiträge zur Frage nach dem Mahlungsgleichgewicht, Dipl.-Arb. 1953.

XXX. *F. Moser*, Zur Kenntnis der Pulverkenngrößen der Mahlung von Metallpulvern, sowie Beeinflussung der technologischen Eigenschaften von Sinterstählen durch diese, Diss. 1953.

XXXI. *W. Simm*, Untersuchungen über Zermahlungsvorgänge unter Zuhilfenahme radioaktiver Isotopen, Dipl.-Arb. 1954.
XXXII. *O. Staufenberger*, Zur Kinetik der Zermahlungsvorgänge, Dipl.-Arb. 1954.
XXXIII. *R. Faerbar*, Einfluß der Kugelgröße auf den Mahlungsverlaut in einer Kugelmühle, Dipl.-Arb. 1954.
XXXIV. *H. Sales*, Untersuchungen über die Kinetik von Zerkleinerungsvorgängen, Diss. 1955.
XXXV. *H. Ornig*, Tröpfchenverteilung in Emulsionen unter verschiedenen energetischen Verhältnissen, Dipl.-Arb. 1955.
XXXVI. *W. Simm*, Untersuchungen über Zermahlungsvorgänge, Diss. 1955.
XXXVII. *H. Stadler*, Verteilungsgleichgewicht und Kinetik des Zwei-Phasen-Systems Wasser-Öl bei verschiedenen Emulgierungsbedingungen, Dipl.-Arb. 1956.

Zur Kenntnis der Harnstoff-Formaldehyd-Kondensation

XVII. Kurze Mitteilung: Über die Reaktion von Harnstoff und Formaldehyd in Butanol

Von

G. Zigeuner und W. Hoselmann

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Graz

(Eingegangen am 27. Dezember 1956)

Nach *Fahrenhorst*[1] soll bei Reaktion von äquimolaren Mengen Harnstoff und Formaldehyd in Butanol bei Anwesenheit von Alkali bei einer Umsetzungstemperatur von 80° kein Monomethylolharnstoff, sondern ein Addukt aus Harnstoff und Formaldehyd entstehen. Gegen diese Auffassung sprechen die bisher bekannten experimentellen Tatsachen, wonach Monomethylolharnstoff II nur unter Einhaltung sehr milder Reaktionsbedingungen (Reaktionstemperatur 5° im wäßr. Bariumhydroxyd) synthetisierbar ist. Eine Überschreitung der von den Autoren[2, 3] angegebenen Reaktionstemperatur bzw. Reaktionsdauer führt zur Weiterreaktion des Monomethylolharnstoffs II. Aus diesem Grunde ist kaum einzusehen, daß sich bei einer Reaktionstemperatur von 80° aus Harnstoff und Formaldehyd bei Anwesenheit von Alkali nur ein Additionsprodukt I als Vorstufe des Monomethylolharnstoffs II bilden sollte.

Bei Nacharbeitung des Versuches von *Fahrenhorst*[1] konnten neben großen Mengen Monomethylolharnstoff II der Dimethylenäther III

[1] *H. Fahrenhorst*, Kunststoffe **45**, 43 (1955).
[2] *E. Einhorn* und *A. Hamburger*, Ber. dtsch. chem. Ges. **41**, 24 (1907).
[3] *E. Bois de Chesne*, Kolloid-Beih. **36**, 385 (1932).

sowie ein Dimethylenätherkondensat vom Schmp. 242° isoliert werden. Die Struktur des Biscarbamidomethyläthers III wurde durch folgende Reaktionen sichergestellt. Die Einwirkung von Methanol und Salzsäure führt zum Monomethylol-harnstoff-methyläther, die Einwirkung von Formaldehyd und Alkali sowie Methanol und Salzsäure ergibt den Dimethylol-harnstoff-dimethyläther und den Dimethylol-uron-dimethyläther. Das Kondensat vom Schmp. 242° kann durch Alkoholyse nur teilweise zu Monomethylol-harnstoff-methyläther und Dimethylol-harnstoff-dimethyläther abgebaut werden. Formaldehyd und Alkali führen bei Einsatz geringer Mengen an Kondensat (Schmp. 242°) bei nachfolgen-

der Behandlung mit Methanol-Salzsäure zum Dimethylol-harnstoff-dimethyläther sowie Dimethylol uron-dimethyläther. Bei Durchführung von größeren Ansätzen entsteht jedoch neben dem Dimethylol-uron-dimethyläther ein ätherunlösliches Öl, aus welchem wohl noch Dimethylol-harnstoff-dimethyläther isolierbar ist, während der restliche Teil nicht zur Kristallisation gebracht werden kann. Diese Ergebnisse sprechen unter anderem dafür, daß es sich im Kondensat (Schmp. 242°) um ein Gemisch von Dimethylenätherprodukten handelt, in welchen 2 bis 4 Carbamidreste durch Ätherbrücken verknüpft sind; durch diese Molekülgröße könnte das zögernde Reagieren des Kondensates (Schmp. 242°) bei der Alkoholyse bzw. beim Abbau größerer Mengen (intramolekulare Zersetzung!) im alkalischen Medium bedingt sein.

Da es auf präparativem Wege nicht möglich ist, die bei der Aufarbeitung des eingangs genannten Kondensationsansatzes anfallenden Fraktionen unter Erfassung sämtlicher Bestandteile zu trennen, wurden Versuche zur papierchromatographischen Trennung durchgeführt. Nach Anwendung eines Butanol-Äthanol-Wasser-Gemisches im Verhältnis 33 : 8 : 9 als Lösungsmittel und nachfolgender Behandlung mit Alkohol-Aceton (1 : 1) sowie Chlordioxyd wurde mit Benzidin-Essigsäure entwickelt. Hierbei zeigte ein nach der aufsteigenden Methode durchgeführtes Chromatogramm des Rohproduktes von III sowie des Kondensates (Schmp. 242°), daß die genannten Verbindungen als Gemisch von 2 bzw. 5 Körpern vorliegen.

Diese papierchromatographische Methode soll ausgebaut und zur weiteren Untersuchung des gesamten Fragenkomplexes herangezogen werden.

Mechanismus der Diazotierung und Wirkungsweise krebserregender Stoffe

(Kurze Mitteilung)

Von

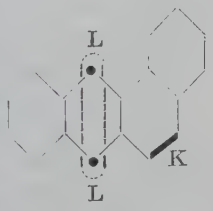
Hermann Schmid

Aus dem Institut für physikalische Chemie der Technischen Hochschule Wien

(Eingegangen am 11. Januar 1957)

Es wird gezeigt, daß das Stickstoffatom die aktive Stelle der cancerogenen aromatischen Amine ist. Es wird eine Erklärung dafür gegeben, daß von den Isomeren α- und β-Naphthylamin nur das β-Naphthylamin und von den Isomeren 2- und 9-Aminoanthracen nur das 2-Aminoanthracen cancerogen ist. Ebenso wird die von *A.* und *B. Pullman* aufgestellte Bedingung für die Mesoanthracengruppe carcinogener Kohlenwasserstoffe und die cancerogene Unwirksamkeit des Anthanthrens erklärt.

Die wellenmechanischen Berechnungen von *A.* und *B. Pullman*[1] haben ergeben, daß die cancerogene Aktivität aromatischer Kohlenwasserstoffe durch die aktive Mesophenanthrengruppe, die sogenannte K-Zone, bestimmt ist und daß bei zusätzlichem Vorhandensein einer Mesoanthracengruppe, der sogenannten L-Zone, diese nur wenig reaktiv sein darf. Diese aktiven Stellen sind während ihrer Reaktion durch eine hohe Dichte der π-Elektronen ausgezeichnet. *A.* und *B. Pullman* kamen zu folgendem quantitativen Ergebnis: Bedingung für die cancerogene Aktivität ist, daß die Summe der Energie der Orthopolarisation[2] (E. O. P.) und der Mindestenergien der Polarisation der beiden Kohlenstoffatome (E. P. C_{min}) der K-Region gleich oder kleiner als $3{,}31\,\beta$ ist, wobei β eine Größe ist, die bei allen in Vergleich gezogenen aromatischen Kohlenwasserstoffen gleich ist. Wenn das Molekül auch eine L-Gruppe enthält, muß die Summe der Energie der Parapolarisation[3] und der Mindestenergien der Polarisation der beiden Kohlenstoffatome der L-Gruppe gleich oder größer als $5{,}66\,\beta$ sein.



A. und *B. Pullman* versuchen die zusätzliche Bedingung auf folgende Weise zu deuten: Im Organismus ist die besonders reaktionsfähige L-Zone viel mehr in der Lage zu reagieren als die K-Zone. Wenn nun eine Reaktion an der K-Stelle für die Krebserregung wesentlich ist,

[1] *A.* und *B. Pullman*, Cancérisation par les substances chimiques et structure moléculaire. Paris: Masson et Cie. 1955.

[2] Gleichzeitige Polarisation von 2 Kohlenstoffatomen in Orthostellung.

[3] Gleichzeitige Polarisation von 2 Kohlenstoffatomen in Parastellung.

so muß das Molekül wenig reaktiv sein, um zu bestehen, bis die K-Gruppe die Möglichkeit hat, zu reagieren[4]. Diese Erklärung ist wenig plausibel. Es ist nicht einzusehen, daß der aromatische Kohlenwasserstoff mit der abreagierten L-Zone, aber intakten K-Zone, die nach der Theorie von *A.* und *B. Pullman* für die cancerogene Aktivität bestimmend ist, nicht krebserregend sein soll.

Die aromatischen Amine, wie β-Naphthylamin und 2-Aminoanthracen, sind zwar Derivate der aromatischen Kohlenwasserstoffe, doch scheint nach *A.* und *B. Pullman* ihre cancerogene Aktivität von einer Reihe mehr spezifischer Bedingungen abzuhängen, möglicherweise von der Funktion der Aminogruppe. Nichtsdestoweniger finden sie es wenig wahrscheinlich, daß die cancerogene Aktivität dieser aromatischen Amine nur auf die Funktion der Aminogruppe zurückgeführt werden kann[5].

Diese Probleme sollen nun im folgenden mit Hilfe des vom Verfasser gefundenen Reaktionsmechanismus' der Diazotierung[6] aufgeklärt werden.

Bei den nicht in Reaktion befindlichen aromatischen Aminen ist der Aminostickstoff infolge der Mesomerie positiv geladen. Bei Annäherung der positiven NO^+-Gruppe des Dipols einer Nitrosylverbindung (z. B. Nitrosylchlorid) an den Aminostickstoff der sehr leicht polarisierbaren Anilinmolekel wird jedoch eine hohe Elektronendichte am Aminostickstoff erzeugt, so daß Anlagerung des positiven Nitrosylions an dem nun negativen Aminostickstoff erfolgt und mit dieser Nitrosierung die Diazotierung eingeleitet wird. Halogenatome am Ring der aromatischen Amine wirken elektronenanziehend. Die bei Annäherung der NO^+-Gruppe des Dipols der Nitrosylverbindung erzeugte Elektronendichte am Aminostickstoff der Chloraniline ist somit niedriger als bei der Anilinmolekel, daher ist die Nitrosierungsgeschwindigkeit (bzw. Diazotierungsgeschwindigkeit) der Chloraniline kleiner als die des Anilins. Je weiter entfernt das Chloratom der Chloraniline vom Stickstoffatom ist, desto schwächer ist die Elektronenanziehung des Chloratoms, um so größer ist also die Nitrosierungsgeschwindigkeit und damit die Diazotierungsgeschwindigkeit. Der Geschwindigkeitskoeffizient der Nitrosierung der nicht ionisierten Chloraniline steigt somit vom o- über das m- zum p-Chloranilin. Die Elektronenanziehung des Chloratoms verkleinert auch die Basenstärke des Amins, daher besteht eine quantitative Beziehung

[4] *A.* und *B. Pullman*, l. c., S. 80.

[5] *A.* und *B. Pullman*, l. c., S. 189.

[6] *H. Schmid*, Mh. Chem. **86**, 668 (1955). — *H. Schmid* und *E. Hallaba*, ibid. **87**, 560 (1956). — Siehe auch: *H. Schmid* und *G. Muhr*, Ber. dtsch. chem. Ges. **70**, 421 (1937). — *H. Schmid*, Z. Elektrochem. **43**, 626 (1937). — *H. Schmid*, Atti X Congr. int. Chim. Roma II, 484 (1938). — *H. Schmid* und *A. Woppmann*, Mh. Chem. **83**, 346 (1952). — *H. Schmid* und *R. Pfeifer*, ibid. **84**, 829, 842 (1953). — *H. Schmid*, ibid. **85**, 424 (1954); Chem.-Ztg. **78**, 565, 683 (1954). — *H. Schmid* und *A. F. Sami*, Mh. Chem. **86**, 904 (1955).

zwischen dem Geschwindigkeitskoeffizienten der Nitrosierung dieser nicht ionisierten Amine und ihrer Basenkonstante. Der Logarithmus des Geschwindigkeitskoeffizienten der Nitrosierung steht in linearer Beziehung zum Logarithmus der Basenkonstante der aromatischen Amine[7].

Die Krebskohlenwasserstoffe sind durch den Gehalt an π-Elektronen[8] und durch die leicht polarisierbare K-Zone[1] charakterisiert. Nach den vorliegenden Darlegungen treffen diese Eigenschaften der aktiven Stelle auch für den Aminostickstoff der aromatischen Amine zu, daher schließt der Verfasser, daß der Stickstoff der aromatischen Amine als aktive Stelle cancerogener Amine anzusehen ist. Unser theoretisch begründeter Befund, daß der Stickstoff der Aminogruppe bei der Diazotierung und Nitrosierung um so reaktionsfähiger ist, je basischer das aromatische Amin ist, steht im Einklang mit der Beobachtung, daß von den Isomeren α- und β-Naphthylamin das mehr basische β-Naphthylamin und von den Isomeren 9-Aminoanthracen und 2-Aminoanthracen das mehr basische 2-Aminoanthracen cancerogen ist. Die Energie der Polarisation für das α-Kohlenstoffatom des Naphthalins ist 2,30 β[9], die für das β-Kohlenstoffatom 2,48 β[9], daher sind beim α-Naphthylamin durch die Polarisation des dem Stickstoffatom benachbarten Kohlenstoffatoms weniger π-Elektronen am polarisierten Stickstoffatom vorhanden als beim β-Naphthylamin. Da die Elektronendichte am polarisierten Stickstoff des β-Naphthylamins größer als am polarisierten Stickstoff des α-Naphthylamins ist, ist der Stickstoff des β-Naphthylamins reaktionsfähiger als der des α-Naphthylamins. Beim Übergang von dem weniger reaktionsfähigen α-Naphthylamin zum reaktionsfreudigeren β-Naphthylamin wird der Schwellenwert der cancerogenen Aktivität überschritten, so daß β-Naphthylamin cancerogen ist. Beim 9-Aminoanthracen ist durch die Polarisation des dem Stickstoffatom unmittelbar benachbarten Kohlenstoffatoms der reaktiven Mesoanthracengruppe (Energie der Polarisation des Mesokohlenstoffatoms des Anthracens 2,01 β[9]) die Elektronendichte am polarisierten Stickstoff niedriger als am polarisierten Stickstoff des 2-Aminoanthracens. Die analogen Überlegungen wie beim α- und β-Naphthylamin führen dazu, daß 2-Aminoanthracen zum Unterschied vom 9-Aminoanthracen cancerogen ist.

Ebenso können die von *A.* und *B. Pullman* gefundenen Bedingungen für die cancerogene Aktivität der aromatischen Kohlenwasserstoffe, die außer der Mesophenanthrengruppe (K-Zone) auch eine Mesoanthracengruppe (L-Zone) enthalten, erklärt werden. Die Elektronendichte der

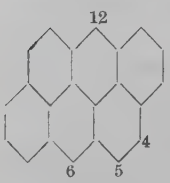
[7] *H. Schmid* und *E. Hallaba*, Mh. Chem. **87**, 570 (1956).

[8] *O. Schmidt*, Z. Elektrochem. **43**, 238 (1937); Z. physik. Chem., Abt. B **39**, 59 (1938); Abt. B **42**, 83 (1939); Abt. B **44**, 185, 194 (1939); Naturwiss. **26**, 444 (1938); **29**, 146 (1941); Ber. dtsch. chem. Ges. **73** (A), 97 (1940).

[9] *A.* und *B. Pullman*, l. c., S. 65.

polarisierten K-Zone wird durch gleichzeitige Polarisation der L-Zone erniedrigt und damit die Reaktionsfähigkeit der für die cancerogene Aktivität bestimmenden K-Zone herabgesetzt. Erst wenn die L-Region schwerer polarisierbar und damit weniger elektronenanziehend ist (E. P. P. + E. P. $C._{min}$ gleich oder größer als 5,66 β), ist die zusätzliche Bedingung für die cancerogene Aktivität der aromatischen Kohlenwasserstoffe mit der Mesophenanthren- und Mesoanthracengruppe erfüllt.

Nach den von *A.* und *B. Pullman* aufgestellten Bedingungen für die cancerogene Aktivität aromatischer Kohlenwasserstoffe müßte Anthanthren cancerogen sein (K-Zone: E. O. P. + E. P. $C._{min}$ 3,20 β)[10]. Anthanthren gehört aber nicht zu den Krebskohlenwasserstoffen. Dieser Kohlenwasserstoff besitzt zwar keine L-Gruppe, aber sehr reaktive Kohlenstoffatome (6 und 12). Der K-Zone 4 bis 5 werden durch gleichzeitige Polarisation des in der Nähe befindlichen Kohlenstoffatoms 6 die π-Elektronen so weitgehend entzogen, daß das Anthanthren keine cancerogene Aktivität aufweist. Es ist also möglich, die vorliegenden, bisher unverständlichen Probleme ebenfalls mit Hilfe der Elektronentheorie zu erklären.



[10] *A.* und *B. Pullman*, l. c., S. 95, 98.

Über einige Versuche mit Cyanessigsäure*

(Kurze Mitteilung)

Von

E. Ziegler, G. Wildtgrube und **H. Junek**

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Graz

(Eingegangen am 12. Januar 1957)

Bei der Umsetzung von Cyanessigsäure mit Phenolen werden vorwiegend Phenolester und Phenolimide der Cyanessigsäure und unter bestimmten Bedingungen auch Ester der Malonsäure erhalten.

Die vorliegende Arbeit hatte den Zweck, ein Verfahren zur Herstellung von 4-Hydroxy-cumarin aus Cyanessigsäure und Phenol zu ermitteln. Vorgezeichnet schien der Weg durch eine von *A. Sonn*[1] sowie *K. H. Bauer* und *F. Schoder*[2] gefundene Methode, die gestattet, aus mehrwertigen Phenolen (Resorzin, Phlorogluzin) und Cyanessigsäure

* Herrn Prof. Dr. *H. Lieb* zum 70. Geburtstag gewidmet.

[1] Ber. dtsch. chem. Ges. **50**, 1292 (1947).

[2] Arch. Pharmaz. **259**, 53 (1921).

mit $ZnCl_2$ in ätherischer Lösung Ketimide des 4-Hydroxy-cumarins darzustellen. Auf das Phenol selbst war aber diese Methode[1, 2] nicht übertragbar.

Durch Einleiten von HCl-Gas in ein auf 100° erwärmtes Gemisch von Phenol und Cyanessigsäure erhielten wir Cyanessigsäure-phenolimid I (28,4%) und etwas Malonsäure-diphenylester. Cyanessigsäure-äthylester gab unter analogen Bedingungen Cyanessigsäure-äthylester-phenolimid II (45%). Aber weder I noch II ließen sich cyclisieren.

NH

$C_6H_5.O.C.CH_2.COOR$ I $R = H$, II $R = C_2H_5$

Nun wurde versucht, vom anderen Ende des Cyanessigsäuremoleküls her einen Ringschluß zu erreichen. Zu diesem Zwecke haben wir aus Phenol und Cyanessigsäure mit $POCl_3$ den Cyanessigsäure-phenylester III (70%) aufgebaut. Dieser konnte auch durch Zusammenschmelzen der Komponenten bei 140° mit P_2O_5 erhalten und mit weiterem Phenol zu Cyanessigsäure-phenylester-phenolimid IV kondensiert werden. Auch an diesen Beispielen versagte die Ringschlußreaktion mit $ZnCl_2$ und auch

NH

$NC.CH_2.COO.C_6H_5$ III $\qquad$ $C_6H_5O.C.CH_2.COO.C_6H_5$ IV

die mit $AlCl_3$. Letzteres hat sich bekanntlich als ausgezeichnetes Kondensationsmittel für die Herstellung des 4-Hydroxy-cumarins aus Malonsäure-diphenylester[3] erwiesen.

Ein Überschuß an $POCl_3$ lieferte vorwiegend ein Gemisch von Phosphorsäure-di- und Phosphorsäure-triphenylester.

Zu interessanten Ergebnissen führten auch Versuche in Abwesenheit von Veresterungsmitteln. So bildeten sich beim Erhitzen von Cyanessigsäure und Phenol auf 160° Cyanacetamid (20%) und Cyanessigsäure-phenylester III (13,2%). Da Cyanacetamid aus Cyanessigsäure nur in Gegenwart von Phenolen (wir haben verschiedene Phenole eingesetzt) entsteht, scheinen Ester der Formel III als Zwischenprodukte eine Rolle zu spielen.

n-Propyl-cyanessigsäure und Phenol führte zu n-Propyl-cyanacetamid (34%), während Cyanessigsäure-phenolimid I unter analogen Bedingungen Malonsäure-diamid (47%) gab.

Da die bisher angeführten Versuche nicht im gewünschten Sinne verliefen, wurde ein anderer Weg eingeschlagen. Dieser besteht darin, Cyanessigsäure mit der berechneten Menge Wasser durch Einleiten von HCl zu verseifen und die rohe Malonsäure im gleichen Gefäß einer Ver-

[3] *E. Ziegler* und *H. Junek*, Mh. Chem. **86**, 29 (1955).

esterung mit Phenol und $POCl_3$ zu unterwerfen. So konnten die Malonsäureester des Phenols (43%), o-Kresols (30%), 2-Methyl-4-chlorphenols (60%), 2,4-Dichlorphenols (42%) und p-Nitrophenols (40%) relativ einfach erhalten und anschließend durch Umsetzung mit $AlCl_3$ zu 4-Hydroxy-cumarinen ringgeschlossen werden.

Experimenteller Teil

1. *Cyanessigsäure-phenolimid I*

10 g Cyanessigsäure und 11 g Phenol werden auf 100° erwärmt und in diese Schmelze durch 4 Stdn. trockenes HCl-Gas eingeleitet. Gegen Ende der Reaktion setzt Ammonchloridabscheidung ein. Das Rohprodukt wird mit Wasser versetzt und geschüttelt und das sich abscheidende Öl mit Äther behandelt, wobei I erstarrt. Aus der wäßr. Schicht kann durch Ausschütteln mit Tetrachloräthan und Behandeln mit Äther noch etwas an I erhalten werden. Aus Benzol Plättchen vom Schmp. 97,5°. Ausbeute 6 g = 28,4%.

$C_9H_9O_3N$. Ber. C 60,32, H 5,06. Gef. C 60,42, H 4,86.

2. *Cyanessigsäure-äthylester-phenolimid II*

In ein Gemisch von 16,95 g Cyanessigsäure-äthylester und 14,10 g Phenol wird während $2^1/_2$ Stdn. bei 100° HCl eingeleitet. Nach Versetzen des Reaktionsproduktes mit Wasser und verd. Lauge und anschließendem Waschen mit Wasser wird mit Äther behandelt. Den nach Entfernung des Äthers verbleibenden öligen Rückstand unterwirft man der Destillation. $Sdp._{13}$ = = 84 bis 88°, Ausbeute 14,2 g = 45%.

$C_{11}H_{13}O_3N$. Ber. C 63,75, H 6,32. Gef. C 63,68, H 6,30.

3. *Cyanessigsäure-phenylester III*

10 g Cyanessigsäure und 11 g Phenol werden mit 4 ml $POCl_3$ bei 110° durch 25 Min. erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Rohprodukt mit Kaliumcarbonatlösung neutralisiert, das anfallende Öl von der Mutterlauge abgetrennt und dieses mit 50%igem Methanol angerieben, wobei Kristallisation erfolgt. Rohausbeute 11,6 g = 72%. Die Reinigung gelingt durch Destillation ($Sdp._{12}$ = 162°) bzw. Kristallisation aus Methanol-Wasser. Nadeln vom Schmp. 41°.

$C_9H_7O_2N$. Ber. C 67,07, H 4,39, N 8,69. Gef. C 67,40, H 4,59, N 8,58.

Beim 8stünd. Erhitzen der Komponenten mit P_2O_6 auf 140° entstehen nur 17,4% an III, daneben etwas Acetamid. Behandelt man III mit $AlCl_3$ bei 150°, so bildet sich in geringer Menge eine aus Dioxan-Wasser bzw. Trichloräthylen in Nadeln kristallisierende Verbindung vom Schmp. 196°. (Gef. C 54,42, H 3,69.)

4. *Cyanessigsäure-phenylester-phenolimid IV*

3 g Cyanessigsäure-phenylester III und 3 g Phenol werden mit Petroläther überschichtet und durch 5 Stdn. einem Strom von HCl-Gas ausgesetzt. Das entstehende Hydrochlorid von IV wird durch Behandeln mit Kaliumcarbonatlösung in den freien Imidoäther IV übergeführt, der ölig anfällt. Durch Behandeln des Öles mit Petroläther-Äther (10 : 1) kommt es zur

Kristallisation desselben. Vorreinigung aus Methanol-Wasser, dann aus Cyclohexan. Stäbchen vom Schmp. 124°, Ausbeute 0,8 g = 16%.

$C_{15}H_{13}O_3N$. Ber. C 70,58, H 5,14. Gef. C 70,95, H 5,14.

Der Imidoäther ist hygroskopisch und zersetzt sich nach längerem Stehen an der Luft.

5. *Cyanessigsäure-phenylester und Cyanacetamid*

2 g Cyanessigsäure und 2,2 g Phenol werden bei 160° bis zur beginnenden Rotfärbung zusammengeschmolzen. Nach Versetzen des Reaktionsgemisches mit Äther fällt das bekannte Cyanacetamid (0,2 g = 20%) vom Schmp. 118° an.

$C_3H_4ON_2$. Ber. C 42,85, H 4,80. Gef. C 43,17, H 4,86.

Aus dem äther. Filtrat wird durch Destillation Cyanessigsäure-phenylester (13,2%) erhalten.

6. *n-Propyl-cyanacetamid*

7,2 g n-Propyl-cyanessigsäure und 6,5 g Phenol werden 3 Stdn. auf 150 bis 160° erhitzt. Das mit verd. NaOH behandelte Rohprodukt wird ausgeäthert und nach Entfernung des Äthers eventuell noch vorhandenes Phenol im Vak. abdestilliert. Der Rückstand stellt das bekannte n-Propyl-cyanacetamid (34%) dar. Aus Trichloräthylen Plättchen vom Schmp. 122°.

$C_6H_{10}ON_2$. Ber. N 22,21. Gef. N 22,05.

7. *Malonsäure-diamid*

0,5 g Cyanessigsäure-phenolimid I und 3 g Phenol werden 90 Min. auf 180° erhitzt. Aus dem erkalteten Rohprodukt fällt nach Zugabe von Äther das bekannte Malonsäure-diamid aus. Aus Toluol-Alkohol Prismen vom Schmp. 169°. Ausbeute 0,2 g = 46%.

$C_3H_6O_2N_2$. Ber. C 35,30, H 5,92. Gef. C 35,51, H 5,92.

8. *Kondensation von Cyanessigsäure mit einem Überschuß an Phenol und $POCl_3$*

Aus 4 g Cyanessigsäure, 31 g Phenol und 12 ml $POCl_3$ (5 Stdn. auf 100°, dann kurze Zeit auf 330°) entstehen 22 g Phosphorsäure-triphenylester (Schmp. 51°) und 4,2 g Phosphorsäure-diphenylester (Schmp. 69°). Durch kurzes Erhitzen des letzteren auf 330° kann ersterer gewonnen (51%) werden.

Phosphorsäure-diphenylester gibt ein definiertes Anilinsalz. Nadeln aus Tetrachloräthan vom Schmp. 166°.

$C_{18}H_{18}O_4NP$. Ber. C 62,97, H 5,29, N 4,08. Gef. C 63,01, H 5,31, N 4,13.

Neben den erwähnten Estern der Phosphorsäure konnte in geringer Menge eine stickstoffhaltige Substanz unbekannter Konstitution isoliert werden. Aus Toluol oder Trichloräthylen Stäbchen vom Schmp. 149°.

Gef. C 58,28, H 4,89, N 5,66.

9. *Malonsäure-diphenylester*

17 g Cyanessigsäure werden mit 7,2 ml Wasser unter Rückfluß auf 100° erwärmt und gleichzeitig HCl-Gas eingeleitet. Nach $1^1/_2$ Stdn. fügt man zum kristallin erstarrten Kolbeninhalt 37,6 g Phenol und 35 ml $POCl_3$ zu und erwärmt weiterhin $^1/_2$ Std. Nach Zugabe von viel Wasser wird das abgeschiedene Öl mit verd. Lauge und Säure behandelt, wobei es erstarrt.

Ausbeute 44 g = 43% vom Rohschmp. 47° (laut Lit. 49°). Die im theoretischen Teil angeführten Ester der Malonsäure können nach dieser Vorschrift ebenfalls in fast reiner Form erhalten werden.

Die vorliegende Arbeit wurde mit Unterstützung der *J. R. Geigy A. G.*, Basel, durchgeführt, wofür wir danken.

Herausgeber: Akademie der Wissenschaften, Wien I, Dr.-Ignaz-Seipel-Platz 2, und Verein Österr. Chemiker, Wien I, Eschenbachgasse 9. — Verlag: Springer-Verlag, Wien I, Mölkerbastei 5. — Für den Inhalt verantwortlich: Prof. Dr. F. Galinovsky, Wien IX, Währinger Straße 38. Druck: Manzsche Buchdruckerei, Wien IX, Lustkandlgasse 52

Fortsetzung von der II. Umschlagseite

Seite

Hüttig, G. F. und **H. Stadler.** Die Häufigkeit der Tröpfchengrößen in einer Emulsion von Öl in Wasser in Abhängigkeit von der Rührgeschwindigkeit 159

Polansky, O. Über den Einfluß induzierter Ladungen auf den Grundzustand des π-Elektronensystems α,β-ungesättigter Carbonylverbindungen 91

Schmid, H. Mechanismus der Diazotierung und Wirkungsweise krebserregender Stoffe. (Kurze Mitt.) 161

Schurz, J. und **E. Kienzl.** Die UV-Absorption der Acetale 78

Organische Chemie und Biochemie

Derkosch, J., K. Schlögl und **H. Woidich.** IR-Spektren von Isocyanaten und substituierten Harnstoffen 35

Galinovsky, F., P. Knoth und **E. Jarisch.** Zur Konstitution des Aphyllidins 143

Haberl, R. und **J. Derkosch.** Über 1,2-Di-α-pyridyl-1,2-diphenyläthan.. 47

Holzer, K., H. Wittmann-Zinke und **A. Zinke.** Über den hydrolytischen Abbau von Inulin zu niedrigeren Polysacchariden und zur Frage des Glukosegehaltes desselben 11

Hromatka, O., F. Sauter und **I. Grass.** Untersuchungen über Phenthiazinderivate I: Über die Synthese von 10-Piperazinoalkyl-phenthiazinen 56

Hromatka, O., L. H. Schlager und **F. Sauter.** Untersuchungen über Phenthiazinderivate II: Über die Synthese von 10-(Piperazinoacetyl)-phenthiazinen 64

Kaiser, E. und **L. Herbst.** Untersuchungen über die Hemmung der Ureaseaktivität durch sulfonierte Polygalacturonsäuren 52

Kotlan, J. und **F. Wessely.** Über die Einwirkung von Thiolen und Sulfinsäuren auf Chinolacetate I. 118

Metlesics, W. und **F. Wessely.** Die Dimerisierung des 2-Methyl-o-chinolacetates 108

Schauenstein, E. und **J. H. Biheller.** Über die Reaktion ungesättigter Verbindungen mit dem Wasser. 3. Mitt. 132

Ziegler, E. und **U. Roßmann.** Zur Chemie des 4-Hydroxy-cumarins. VIII. Mitt. 25

Ziegler, E., G. Wildtgrube und **H. Junek.** Über einige Versuche mit Cyanessigsäure. (Kurze Mitt.) 164

Zigeuner, G. und **W. Hoselmann.** Zur Kenntnis der Harnstoff-Formaldehyd-Kondensation. XVI. Mitt. 5

Zigeuner, G. und **W. Hoselmann.** Zur Kenntnis der Harnstoff-Formaldehyd-Kondensation. XVII. Mitt. 159

Acta Chemica Scandinavica

Herausgegeben von den chemischen Gesellschaften in Dänemark, Finnland, Norwegen und Schweden

Redakteure: **J. A. Christiansen, A. I. Virtanen, O. Hassel** und **Karl Myrbäck**

Sekretär:

Fil. lic. **Gunnar Neumüller,** Biokemiska Institutet, Stockholm Va, Schweden

Anzeigenchef:

Dipl. Ing. **Harald Nyberg,** Parkgatan 7 A 14, Helsingfors, Finnland

Redaktionsausschüsse:

Dänemark: **J. A. Christiansen** (Pres.), **N. Bjerrum, S. K. Hagen, K. A. Jensen, A. Langseth, K. Linderstrøm-Lang, K. J. Pedersen.** — Finnland: **A. I. Virtanen** (Pres.), **K. Buch, P. Ekwall, S. Kilpi, N. J. Toivonen, E. Tommila.** — Norwegen: **O. Hassel** (Pres.), **A. Følling, M. G. Raeder, N. A. Sørensen.** — Schweden: **K. Myrbäck** (Pres.), **E. Adler, H. Erdtman, J. A. Hedvall, G. Hägg, E. Larsson, H. Theorell, A. Tiselius, A. Ölander.**

Band 1 (1947) 973 Seiten, **Band 2** (1948) 961 Seiten,
Band 3 (1949) 1479 Seiten, **Band 4** (1950) 1634 Seiten,
Band 5 (1951) 1442 Seiten, **Band 6** (1952) 1590 Seiten,
Band 7 (1953) 1444 Seiten.

Bezugspreis ab Band 8 (1954) $ 12.— zuzüglich Postgebühren.

Die bisher erschienenen Bände, von denen nur noch geringe Restbestände vorhanden sind, kosten pro Band $ 8.50. Bestellungen können durch jede Buchhandlung oder bei Ejnar Munksgaard, Nörregade 6, Kopenhagen (Dänemark), erfolgen.

SPRINGER-VERLAG IN WIEN

Mikrochimica Acta

Herausgegeben von

A. A. Benedetti-Pichler, New York, **G. Blix,** Uppsala, **C. Duval,** Paris, **F. Feigl,** Rio de Janeiro, **J. Heyrovský,** Praha, **P. L. Kirk,** Berkeley, **H. Lieb,** Graz, **F. A. Paneth,** Mainz, **F. Schneider,** New York, **R. Strebinger,** Wien, **C. L. Wilson,** Belfast, **M. K. Zacherl,** Wien

Schriftleitung: **M. K. Zacherl,** Wien

Die Zeitschrift erscheint ab 1957 zu einem festen Jahresbezugspreis. Im Jahre 1957 wird ein Band von etwa 800 Seiten Umfang zum Jahresbezugspreis von S 660.—, DM 110.—, sfr. 113.—, $ 26.— erscheinen. Der Band setzt sich aus 6 Heften zusammen, die in Abständen von etwa 2 Monaten herausgegeben werden.

Soeben erschien:

1957, 1. Heft. Mit 57 Textabbildungen. 144 Seiten.

Inhaltsverzeichnis: **Flaschka, H.,** und **F. Sadek.** Mikrotitrationen mit Äthylendiamintetraessigsäure. XVI. — **Wagner, H.** Beitrag zur Mikrobestimmung des Schwefels in organischen Substanzen. — **Beck, G.,** und **W. Berli.** Nephelometrische Bestimmung von Calcium und Magnesium mit Natriumnaphthalhydroxamat. — **Koch, O. G.** Beitrag zur Verwendung von Kapillarküvetten. — **Fukushima, S., M. Shigemoto, I. Kato,** and **K. Otozai.** A Relationship Between Interfering Substances in Flame Spectrophotometry. — **Neuenschwander, P.,** und **R. J. Peltonen.** Ein Spezialtrockenschrank zum Trocknen und Entwickeln von Papierchromatogrammen. — **Kornhauser, A.,** und **M. Perpar.** Beitrag zur mikroskopischen Untersuchung und Identifizierung des Ergothioneins. — **Schulek, E., E. Pungor** und **J. Trompler.** Neue Wege in der Gasanalyse. III. — **Dermelj, M.,** und **L. Strauch.** Eine Mikromethode zur Bestimmung von Stickstoff in Kohlen nach Kjeldahl. — **Sekera, A.,** und **J. Pokorný.** Anwendung der Koflerschen Mikromethoden in der Arzneimittelanalyse. III. — **Mázor, L.** Kohlenstoff-, Wasserstoff- und Fluorbestimmung in organischen Verbindungen. — **Gerharz, R.** Eine temperaturstabilisierte Wasserstoffbogenlampe mit hoher Intensitätskonstanz. — **Braun, T. E.** Utilisation de l'anticatalyse dans la chimie analytique. — **Duval, C.** Sur l'enseignement de la microanalyse. — Mitteilungen aus chemischen Gesellschaften. — Buchbesprechungen.

Zu beziehen durch Ihre Buchhandlung

Printed in Austria